

1615  
RECEIVED

JUN 29 2001

TECH CENTER 1600/2900  
7/9/01

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants : YAMAGUCHI et al.

Serial No. : 09/806,636

Group Art Unit: 1615

Filed : May 23, 2001

Examiner: (To Be Assigned)

Title : CONTROLLED RELEASE ORAL PREPARATIONS OF  
ESCULETIN AND ITS DERIVATIVES

**SUBMISSION OF ENGLISH TRANSLATION OF  
PRIORITY APPLICATION**

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, DC 20231

Sir:

Submitted herewith for filing in the above-identified U.S. national stage  
application is an English translation of Japanese priority application no. 299173/1998  
filed October 6, 1998.

Respectfully submitted,

*Barry I. Hollander*

Barry I. Hollander  
Registration No. 28,566

Hollander Law Firm, P.L.C.  
Suite 305, 10300 Eaton Place  
Fairfax, Virginia 22030  
(703) 383-4800

Date: June 25, 2001

**CERTIFICATE OF MAILING**

I hereby certify that this correspondence  
dated 6/25/01 is being deposited with  
the United States Postal Service as first  
class mail in an envelope addressed to:  
Assistant Commissioner for Patents,  
Washington, D.C. 20231 on 6/25/01.

*Raymond D. Caldwell*  
HOLLANDER LAW FIRM, P.L.C.  
Suite 305  
10300 Eaton Place  
Fairfax, Virginia 22030

Date: 6/25/01

62-11-1

62-11-1



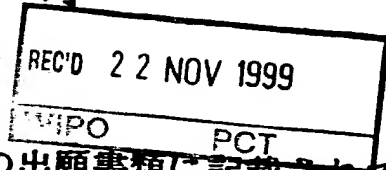
1

09/806636 15  
PCT/JP99/05451

04.10.99

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT



E U

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1998年10月 6日

出願番号  
Application Number:

平成10年特許願第299173号

出願人  
Applicant(s):

呉羽化学工業株式会社

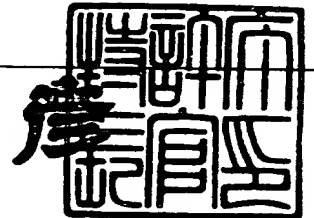
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年11月 5日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特平11-3075854

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 KUP05580  
 【提出日】 平成10年10月 6日  
 【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿  
 【国際特許分類】 A61K 31/335  
 C07D311/16  
 【発明の名称】 エスケレチン及びその誘導体の放出制御経口製剤  
 【請求項の数】 10

---

【発明者】  
 【住所又は居所】 埼玉県浦和市領家 7-23-16 浦和寮 202  
 【氏名】 山口 巖  
 【発明者】  
 【住所又は居所】 東京都練馬区春日町 3-10-22 コーポローズ 203  
 【氏名】 小野 佐市  
 【発明者】  
 【住所又は居所】 東京都日野市大字新井 972 番地の 1  
 【氏名】 千葉 忠彦  
 【特許出願人】  
 【識別番号】 000001100  
 【氏名又は名称】 呉羽化学工業株式会社  
 【代理人】  
 【識別番号】 100090941  
 【氏名又は名称】 藤野 清也  
 【電話番号】 3226-6671  
 【手数料の表示】

---

【予納台帳番号】 014834  
 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

---

---

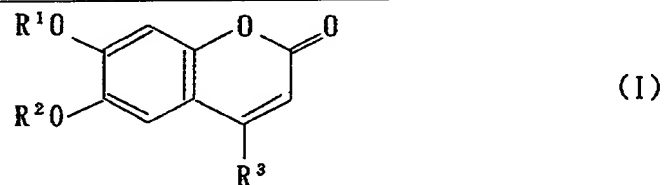
【書類名】 明細書

【発明の名称】 エスクレチン及びその誘導体の放出制御経口製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式(I) で表されるエスクレチンまたはその誘導体を有効成分とする放出制御経口製剤。

【化 1】



式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数 2～25の飽和もしくは不飽和脂肪族アシル基またはベンゾイル基、 $R^3$ は水素原子、水酸基、アルキル基、アリール基またはアラルキル基である。

【請求項 2】 ゲル形成性高分子基剤を 0.5～90重量%（以下、単に%という）含有する請求項 1 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 3】 ゲル形成性高分子基剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 2 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 4】 腸溶性コーティング基剤を 0.5～50%含有する請求項 1 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 5】 腸溶性コーティング基剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロースまたはメタアクリル酸コポリマーである請求項 4 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 6】 不溶性コーティング基剤を 0.5～50%含有する請求項 1 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 7】 不溶性コーティング基剤がエチルセルロースである請求項 6 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 8】 ゲル形成性高分子基剤を 0.5～90%含有し、さらに水溶性コーティング基剤を 0.5～50%及び／又は不溶性コーティング基剤を 0.5～50%含有する請求項 1 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 9】 イヌに 1～100mg/kg経口投与したとき、投与後のエスクレチン又はその誘導体のグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が、投与後10時間以上の間、0.5  $\mu\text{mol/L}$  以上に維持されるように放出制御されている請求項 1～8 のいずれかに記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 10】 日本薬局方の溶出試験法（パドル法）において、80%のエスクレチンが溶出するのに要する時間が、0.5～23時間になるように放出制御されている請求項 1～8 のいずれかに記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、エスクレチンまたはその誘導体を有効成分とする、放出制御経口製剤に関する。

本発明の放出制御経口製剤は、製剤からのエスクレチンまたはその誘導体の放出を長時間にわたり制御し、徐々に放出するので、単回の投与で長時間にわたりエスクレチンまたはその誘導体の効力を維持することができる。その結果、経口投与によって、変形性関節症、慢性関節リウマチ等の関節軟骨の破壊によって誘発される炎症、疼痛、動作障害等の症状を改善することができる。

【0002】

【従来の技術】

関節症には、慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症等がある。なかでも慢性関節リウマチ及び変形性関節症は患者数が多く、主要な関節症と考えられている。変形性関節症には、先天性のもの或いは二次性のものと、老化による関節軟骨の進行変形による一次性的のものがある。一次性的変形性関節症は、近年高齢者人口の増大につれて増加している。慢性関節リウマチと変形性関節症では、病因、病態に大きな違いがある。しかし何れも最終的には、関節軟骨の破壊により関節機能が阻害される点では共通している。慢性関節リウマチ、リウマチ熱

、全身性エリテマトーデス、変形性関節症等のリウマチ性疾患に対する第一選択薬は、アスピリン、インドメタシン等の鎮痛抗炎症剤である。慢性関節症治療薬としては、他にシオゾール等の金製剤、免疫調節剤、ステロイド剤、D-ペニシラミン等が使用される。一方、エスクレチン、4-メチルエスクレチン等のエスクレチン類はコレステロール低下、血管補強、及び抗酸化作用を有することが知られている（特公昭42-16626号公報）。4-メチルエスクレチンの炭素数 6～25のカルボン酸のジエステル、特にカプリル酸ジエステル、ラウリン酸ジエステル、及びパルミチン酸ジエステルは抗炎症作用を有することが知られている（フランス特許第 2276819号明細書）。

【0003】

従来の上記鎮痛抗炎症剤は、関節軟骨の破壊に対しては抑制効果がなく、一部の鎮痛抗炎症剤は、軟骨細胞を用いた実験において、逆に、増悪作用を示す。更に、上記慢性関節症及び変形性関節症の治療薬にも、関節軟骨の破壊抑制作用は臨床的には見出されていない。関節軟骨は軟骨細胞と軟骨マトリックスから構成されている。軟骨マトリックスは、軟骨細胞が産生する線維性蛋白質であるタイプIIコラーゲンと、蛋白多糖複合体であるプロテオグリカンがヒアルロン酸と非共有的に結合し、複雑にからみあうことにより形成された3次元マトリックス構造であり、その中には多量の水分が保持されており、これにより正常な関節機能が維持されている。プロテオグリカンを構成する主な多糖類はコンドロイチン硫酸とケラタン硫酸からなるグリコサミノグリカンである。

【0004】

渡辺らは、エスクレチン、4-メチルエスクレチン等のエスクレチン類が、インターロイキン1等の刺激によるマトリックス中に於けるグリコサミノグリカンの減少を強く抑制し、関節軟骨の保護剤として有用であることを見出している（特開平6-312925号公報）。

【0005】

これらのエスクレチン類を経口投与すると、速やかに肝臓において代謝を受け、グルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体として血中に見出される。そして、グルクロン酸抱合体が、関節軟骨中でエスクレチンとなり、軟骨保護作用を示すと



考えられている。しかし、グルクロン酸抱合体は、水溶性が高く腎臓からの排泄も速いため、経口投与後3時間程度で、そのほとんどが血中に存在しなくなる。軟骨保護作用を発現させるためには、ある程度以上の(0.01~100、好ましくは0.1~10ng/mg 軟骨) エスクレチンあるいはその誘導体が持続的に長時間局所(軟骨)に存在することが必要であり、そのためには大量(200~1000mg/kg)の一日数回(6~12回)の経口投与が必要になる。又、大量投与することにより、一過性に血中濃度が上昇し、副作用発現の危険が増大する。

これらの問題を解決するために、本発明者らは、エスクレチンあるいはその誘導体の製剤からの放出を制御することにより、通常の経口製剤と比較して低用量で局所で薬効を発現するための有効濃度(0.01~100、好ましくは0.1~10ng/mg 軟骨)を長時間(10時間以上)持続的に保ち、かつ副作用を低減できることを見出した。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、エスクレチン及びその誘導体を関節症治療経口製剤として、その投与量を低減し、放出を制御し、持続的に局所濃度を長時間保ち、副作用の発現を低減させた新規な関節症治療経口製剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明は、このような課題を解決するためになされたものであって、エスクレチンやその誘導体あるいは薬理学的に許容される塩を処方した顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の製剤を経口投与するとき、その製剤からの有効成分(主薬)(エスクレチンやその誘導体)の放出が制御された放出制御型経口製剤に関する。

【0008】

エスクレチンやその誘導体の薬効は、投与後のエスクレチン、またはその誘導体、あるいは誘導体から代謝されたエスクレチン、及び経時的に分解を受けてエスクレチンを生成するエスクレチン等のグルクロン酸抱合体の軟骨内濃度と相関するが、投与後のエスクレチン、またはその誘導体、あるいは誘導体から代謝されたエスクレチン及び経時的に分解を受けてエスクレチンを生成するエスクレチ

ン等のグルクロン酸抱合体の軟骨内濃度は、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及びエスクレチンまたはその誘導体のグルクロン酸抱合体濃度の和と相関する。エスクレチン、またはその誘導体の軟骨内濃度の和が $0.01\text{ng/mg}$ 軟骨の時、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及び軟骨中でエスクレチンまたはその誘導体を分解放出するエスクレチンまたはその誘導体の6位グルクロン酸抱合体、7位グルクロン酸抱合体濃度の和は概ね $0.5\mu\text{mol/L}$ に相当する。従って、エスクレチンやその誘導体の薬効を維持するためには、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及び軟骨中でエスクレチンまたはその誘導体を分解放出するエスクレチンまたはその誘導体の6位グルクロン酸抱合体、7位グルクロン酸抱合体濃度の和が、 $0.5\mu\text{mol/L}$ 以上で維持されることが必要になる。

以上のことから、本発明において、エスクレチンやその誘導体あるいはその薬理的に許容される塩を主薬として含有し、経口投与することが可能で、かつ、イヌに $1\sim 100\text{mg/kg}$ 経口的に投与したとき、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及び軟骨中でエスクレチンまたはその誘導体を分解放出するエスクレチンまたはその誘導体の6位グルクロン酸抱合体、7位グルクロン酸抱合体濃度の和が、 $0.5\mu\text{mol/L}$ 以上であり、かつそれが10時間以上維持される経口投与製剤であるならば、剤形、処方問わない。

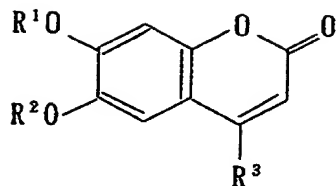
【0009】

【発明の実施の形態】

本発明に於ける有効成分のエスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩は次の一般式(I)で示される化合物であって、いずれも公知の物質である（特開平6-312925号公報）。

【0010】

【化 2】



(I)

【0011】

(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数 2~25個の飽和もしくは不飽和脂肪族アシル基またはベンゾイル基である。 $R^3$ は水素原子、水酸基、アルキル基、アリール基またはアラルキル基である。)

【0012】

上記一般式(I)において、 $R^1$ 及び $R^2$ の好ましい例は、水素原子、アセチル基、ピバロイル基、カプリロイル基、ラウロイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、リノーレオイル基、ドコサヘキサエノイル基、及びベンゾイル基である。

上記式(I)における $R^3$ のアルキル基は、好ましくは脂肪族アルキル基、より好ましくは炭素数 1~4 個の低級アルキル基、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基または*t*-ブチル基であり、メチル基またはエチル基が特に好ましい。上記式(I)における $R^3$ のアリール基は、好ましくは炭素数 6~12個のアリール基、例えば、フェニル基、ナフチル基、またはビフェニル基であり、これらのアリール基は、1 個または 2 個以上の置換基、例えば、炭素数 1~4 個の低級アルキル基、ハロゲン原子、及び／又は水酸基で置換されてもよい。更に、上記式(I)における $R^3$ のアラルキル基は、好ましくは炭素数 6~12個のアリール基で置換された炭素数 1~4 個の低級アルキルであり、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、またはフェニルブチル基である。前記アラルキル基のアリール部分も 1 個または 2 個以上の置換基、例えば、炭素数 1~4 個の低級アルキル基、ハロゲン原子、及び／又は水酸基で置換されていることができる。

【0013】

本発明のエスクレチン誘導体の薬理的に許容できる塩は、6または7位の水酸基において形成される。また、製剤学的に許容することのできる塩としては、例えば、無機塩基もしくは有機塩基との塩が含まれる。これらの塩の形成に適した無機塩基は、例えば、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の水酸化物、炭酸塩及び重炭酸塩等である。有機塩基との塩としては、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミンのようなモノー、ジー、及びトリールアルキルアミン塩、モノー、ジー、及びトリーヒドロキシアルキルアミン塩、グアニジン塩、N-メチルグリコサミン塩、アミノ酸塩等を挙げることができる。

【0014】

エスクレチンは市販されており、またその誘導体は上記公報記載の方法で製造することができる。

本発明では、次のエスクレチン及びエスクレチン誘導体を用いることが好ましい。

エスクレチン

4-メチルエスクレチン

4-エチルエスクレチン

4-(n-プロピル)-エスクレチン

4-(イソプロピル)-エスクレチン

4-(n-ブチル)-エスクレチン

4-(s-ブチル)-エスクレチン

4-(t-ブチル)-エスクレチン

4-(イソブチル)-エスクレチン

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス(アセテート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス(ステアレート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス(リノレート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス(ドコサヘキサエノエート)

エスクレチン 6,7-ビス(ベンゾエート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス(ベンゾエート)

メチルエスクレチン 6,7- ビスアセテート

エスクレチン 6,7- ビス (ピバレート)

エスクレチン 6- モノピバレート

【0015】

これらの化合物は、0.5 %メチルセルロース水溶液に懸濁し、これを6週齢のCrj:CD-1(ICR) 雄マウス(1群5匹) に1日1回連続4日間腹腔内投与しても死亡例や特筆すべき毒性はみられなかった。

また、家兎の膝関節から軟骨を無菌的に取り出し、軟骨細胞を採取し、軟骨破壊因子(フォールボールミリステートアセテート) 及びこれらの化合物を加えて培養したところ軟骨マトリックスを構成するグリコサミノグリカンの減少がいちじるしく抑制され関節軟骨の破壊抑制作用を有することが確認された。

【0016】

また、SD系雄性ラットの大腿骨頭軟骨を摘出し、これを背部を剃毛したBALB/C雌性マウスの背部皮下に無菌的に埋め込み、これらの化合物を投与し、大腿骨頭軟骨の軟骨マトリックスを構成するプロテオグリカン量を測定したところ、プロテオグリカン量の減少が抑制され、これらの化合物は関節軟骨の破壊抑制作用があることが確認された。

【0017】

本発明において、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩を主薬として経口投与製剤に調製し、それを日本薬局方の溶出試験法のパドル法(パドル回転数 100回転/分、試験液: 精製水、試験液温度: 37℃) で評価するとき、主薬の80%が溶出するのに要する時間は0.5 ~23時間である。また、この製剤をイヌに1~100mg/kg経口的に投与したとき、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及び軟骨中でエスクレチンまたはその誘導体を分解放出するエスクレチンまたはその誘導体の6位グルクロン酸抱合体、7位グルクロン酸抱合体濃度の和が、0.5  $\mu\text{mol/L}$  以上、10時間以上維持するためには、前記溶出試験方法において主薬の80%が溶出する時間が 0.5乃至23時間であることが必要である。このときの剤形は、顆粒剤、錠剤、顆粒を充填したカプセル剤等の形態が好ましい。

製剤中のエスクレチン又はその誘導体の量は通常 1～99重量%（以下、単に%で示す）であり、好ましくは 5～70%、より好ましくは 10～40%である。

## 【0018】

顆粒剤は、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩と放出制御を行うための基剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合し、公知の造粒法で顆粒に製する。造粒法は、乾式造粒法、湿式造粒法のどちらも使用可能である。乾式造粒法としては、スラッグマシーンを使用する方法、ローラコンパクタを使用する方法が例示できる。また、湿式造粒法としては押し出し造粒法、転動造粒法、解砕造粒法が例示できる。必要に応じて、調製した顆粒にコーティングを施すことにより、放出制御の機能を調節することもできる。また、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩に、通常顆粒剤の製造に用いられる添加剤、即ち、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合し、公知の造粒法で製した顆粒に腸溶性コーティング基剤、不溶性コーティング基剤等でコーティングを施すことにより、放出制御の機能を付与することもできる。

## 【0019】

錠剤は、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩と放出制御を行うための基剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合し、公知の造粒法で顆粒に製したのち、滑沢剤を加えて打錠して製する。エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩と放出制御を行うための基剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合した後、滑沢剤を加えて直接打錠する方法でも製造できる。打錠顆粒の製造法は、乾式造粒法、湿式造粒法のどちらも使用可能である。乾式造粒法としては、スラッグマシーンを使用する方法、ローラコンパクタを使用する方法が例示できる。また、湿式造粒法としては押し出し造粒法、転動造粒法、解砕造粒法が例示できる。

必要に応じて、打錠した錠剤にコーティングを施すことにより、放出制御の機能を調節することもできる。また、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩に、通常錠剤の製造に用いられる添加剤のみで打錠した錠剤に腸溶性コーティング基剤、不溶性コーティング基剤等でコーティングを施すことにより、放出制御の機能を付与することもできる。

## 【0020】

カプセル剤は、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩と放出制御を行うための基剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合し、公知の造粒法で製造した顆粒をカプセルに充填して製する。カプセルは、ゼラチンカプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルのいずれも用いることができる。必要に応じて、カプセルにコーティングを施すことにより、放出制御の機能を調節することもできる。また、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩に、通常顆粒の製造に用いられる添加剤のみで調製した顆粒を充填したカプセルに腸溶性コーティング基剤、不溶性コーティング基剤等でコーティングを施すことにより、放出制御の機能を付与することもできる。

## 【0021】

放出制御を行うための基剤は、ゲル形成性高分子基剤が好ましい。ゲル形成性高分子基剤としては、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましく、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが特に好ましい。ヒドロキシプロピルメチルセルロースとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906が好ましい。

ゲル形成性高分子基剤の添加量は、エスクレチン、その誘導体、その薬理学的に許容される塩の性質、量、並びにゲル形成性高分子基剤の性質、分子量、更に他の添加剤の種類、分量、剤形によって異なるが、概ね、製剤全体に対して0.5～90%、好ましくは、10乃至70%、より好ましくは、35乃至70%添加することにより、溶出試験において、80%のエスクレチンあるいはその誘導体を溶出するのに要する時間が0.5乃至23時間となり、目的とする血中濃度を維持する製剤を調製できる。

## 【0022】

製剤の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤は公知のものが使用できる。賦形剤としては、結晶セルロース、デンプン、乳糖などが、結合剤としては、ヒドロキシ

プロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどが、崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドンなどが、滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウムなどが例示される。このほか必要に応じて、着色剤、香料、安定化剤、保存剤、矯味剤、酸化防止剤等を添加することができる。

【0023】

コーティングによって、顆粒の放出制御を行う場合、あるいは、放出制御効果を調節する場合、腸溶性コーティング基剤、あるいは不溶性コーティング基剤を用いることが好ましい。

腸溶性コーティング基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーSが好ましく、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートが特に好ましい。

不溶性コーティング基剤としては、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRSが好ましく、エチルセルロースがより好ましい。

腸溶性コーティングまたは不溶性コーティングは、公知のコーティング装置を使用して実施できる。流動層コーティング装置、遠心造粒コーティング装置などが例示される。

腸溶性コーティング基剤の量（コーティング率）は、剤形、処方、コーティング基剤の種類、性質、分子量、溶出を制御したい時間等で変化するが、概ね、製剤重量に対して0.5乃至50%、好ましくは、1乃至20%の範囲で行う。

不溶性コーティングは、不溶性コーティング基剤と適当な水溶性コーティング基剤とを混合して行う。水溶性コーティング基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910が例示できる。不溶性コーティング基剤と水溶性コーティング基剤の混合比は、剤形、処方、コーティング基剤の種類、性質、分子量、溶出を制御したい時間等で変化するが、概ね、1:10乃至10:1、好ましくは3:7乃至7:3の範囲で行うことが好ましい。また、混合した不溶性コーティング基剤の量



と水溶性コーティング基剤の量の割合（コーティング率）は、概ね、顆粒重量に対して 0.5乃至50%、好ましくは、1 乃至20%の範囲で行う。

本発明においては、ゲル形成性高分子基剤を 0.5～90%含有し、さらに腸溶性コーティング基剤を 0.5～50%及び／又は不溶性コーティング基剤を 0.5～50%含有させることが特に好ましい。

#### 【0024】

次に実施例により、より具体的に本発明を説明する。

しかし、本発明は、この実施例により何等限定して解釈されるべきではない。

#### 【実施例 1】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	143mg
乳糖	143mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

\*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてメトロース60SH-50（信越化学製：表示粘度50センチストークス；置換度メトキシル基28.0～30.0%、ヒドロキシプロピル基 7.0～12.0%）を使用した。

#### 【0025】

本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比約35%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することにより作製した。

#### 【0026】

#### 【実施例 2】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910*	143mg
乳糖	143mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

\*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてメトローズ60SH-4000(信越化学製：表示粘度4000センチストークス；置換度メトキシル基28.0～30.0%、ヒドロキシプロポキシル基 7.0～12.0%)を使用した。

【0027】

本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比約35%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することにより作製した。

【0028】

【実施例3】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910*	143mg
乳糖	143mg

ステアリン酸マグネシウム

4mg

\*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてTC-5E(信越化学製：表示粘度3センチストークス；置換度メトキシル基28.0～30.0%、ヒドロキシプロポキシル基 7.0～12.0%)を使用した。

【0029】

本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比約35%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することにより作製した。

【0030】

【実施例4】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	150mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	143mg
乳糖	43mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

\*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてメトロース60SH-4000を使用した。

【0031】

本錠剤は、原料をすべて秤量、混合後、直接粉末圧縮法により作製した。

【0032】

【実施例5】

以下の処方よりなるエスクレチン含有顆粒をヒドロキシプロピルメチルセルロ

ースアセテートサクシネート (HPMC-AS) カプセルに充填した腸溶カプセル剤。

原料名	処方 (重量%)
エスクレチン	75%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	15%
ヒドロキシプロピルセルロース	5%
クロスカルメロースナトリウム	4%
ステアリン酸マグネシウム	1%

【0033】

顆粒は、ローラコンパクタで乾式造粒して作製した。この顆粒を1号ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに200mg充填し、カプセル剤を製した。

【0034】

【実施例6】

以下の処方よりなるエスクレチン含有顆粒を HPMC-AS カプセルに充填した腸溶カプセル剤。

原料名	処方 (重量%)
エスクレチン	37.5 %
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5 %
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5 %
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトロース60SH-4000)	17.875%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5E)	17.875%
乳糖	10.75 %
ステアリン酸マグネシウム	1 %

## 【0035】

以上の処方では湿式顆粒圧縮法を用いて製造した錠剤を粉碎した後篩分し、500～1400 $\mu$ mの顆粒を回収し、0号ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに267mg 充填し、カプセル剤を製した。

## 【0036】

## 【実施例7】

以下の処方よりなるエスクレチン含有顆粒を HPMC-ASカプセルに充填した腸溶カプセル剤。

原料名	処方（重量％）
エスクレチン	37.5 %
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5 %
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5 %
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトロース60SH-4000）	35.75 %
乳糖	10.75 %
ステアリン酸マグネシウム	1 %

## 【0037】

以上の処方では湿式顆粒圧縮法を用いて製造した錠剤を粉碎した後篩分し、500～1400 $\mu$ mの顆粒を回収し、0号ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに267mg 充填し、カプセル剤を製した。

## 【0038】

## 【実施例8】

以下の処方よりなるエスクレチン含有顆粒をヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに充填した腸溶カプセル剤。

原料名	処方（重量％）
-----	---------

エスクレチン	37.5%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5%
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトロース60SH-4000)	30 %
乳糖	16.5%
ステアリン酸マグネシウム	1 %

## 【0039】

顆粒は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比約35%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加して調製した。この顆粒を1号ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに200mg 充填し、カプセル剤を製した。

## 【0040】

## 【実施例9】

エスクレチンを含有する以下の処方の顆粒の表面に、エチルセルロース/ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (TC-5R) 混合皮膜 (皮膜組成4:6) を重量比で10%となるようにコーティングして、ゼラチンカプセルに充填したカプセル剤。

原料名	処方 (重量%)
エスクレチン	23.33 %
コーンスターチ	30.40 %
白糖・デンプン球状顆粒	44.30 %
ヒドロキシプロピルセルロース	0.98 %
ステアリン酸マグネシウム	1.00 %

## 【0041】

顆粒の作製は、遠心造粒機を使用して、白糖・デンプン球状顆粒核に、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を結合剤として、エスクレチンとコーンスターチの混合物を結合させることにより製した。コーティングは、エチルセルロース／ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (TC-5R)の塩化メチレン／アセトン混合溶液に、適当な可塑剤を加えて、顆粒にスプレーさせることにより実施した。

## 【0042】

## 【実施例10】

以下の処方よりなる錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートにより、重量比で10%になるようにコーティングを施した腸溶錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	150mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5E)	143mg
乳糖	43mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

## 【0043】

錠剤は湿式顆粒圧縮法により作製し、コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの塩化メチレン／アセトン混合溶液に、適当な可塑剤を加えて、錠剤表面にスプレーさせることにより実施した。

## 【0044】

## 【実施例11】

以下の処方よりなる錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートにより、重量比で10%となるようにコーティングを施した腸溶錠剤

原料名	処方
エスクレチン	150mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5S)	143mg
乳糖	43mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

なお、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5S)(信越化学製)は、表示粘度15センチストークス、置換度メトキシル基28.0~30.0%、ヒドロキシルプロポキシル基 7.0~12.0%の性質を有する。

## 【0045】

錠剤は湿式顆粒圧縮法により作製し、コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの塩化メチレン/アセトン混合溶液に、適当な可塑剤を加えて、錠剤表面にスプレーさせることにより実施した。

## 【0046】

## 【実施例12】

エスクレチンを含有する以下の処方の顆粒の表面に、メタアクリル酸コポリマー-S を重量比で10%となるようにコーティングして、ゼラチンカプセルに充填したカプセル剤。

原料名	処方 (重量%)
エスクレチン	23.33 %
コーンスターチ	30.40 %
白糖・デンプン球状顆粒	44.30 %



ヒドロキシプロピルセルロース	0.98 %
ステアリン酸マグネシウム	1.00 %

## 【0047】

顆粒の作製は、遠心造粒機を使用して、白糖・デンプン球状顆粒核に、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を結合剤として、エスクレチンとコーンスターチの混合物を結合させることにより製した。コーティングは、メタアクリル酸コポリマーS の塩化メチレン/アセトン混合溶液に、適当な可塑剤を加えて、顆粒にスプレーさせることにより実施した。

## 【0048】

## 【対照例1】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	286mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

\* : ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてメトロース60SH-4000 を使用した。

## 【0049】

本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比で約75%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することにより作製した。

## 【0050】

## 【対照例2】

以下の処方によって製したエスクレチン速放錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
乳糖	286mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

#### 【0051】

本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比で約15%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することにより作製した。

#### 【0052】

##### 【実験例1】

実施例1～12及び対照例1～2の製剤を以下の条件で溶出試験を実施した際、80%のエスクレチンが溶出するのに要する時間は実施例1～12で0.5～23時間であり、対照例1では48時間、対照例2では0.25時間であった。

#### 【0053】

(溶出試験条件)

試験法：パドル法（毎分 100回転）

試験液温度：37±1℃

試験液量：900mL

溶出試験の溶媒は精製水(pH6.0)、日局II液(pH6.8)または、pH7.5緩衝液を使用した。

#### 【0054】

実施例1～12及び対照例1及び2の製剤の溶出試験で、80%のエスクレチンが溶出するのに要する時間

試験液		80%のエスクレチンが溶出 するのに要する時間	
実施例1	精製水	5	時間
実施例2	精製水	20	時間
実施例3	精製水	2	時間
実施例4	精製水	12	時間
実施例5	日局II液	0.5	時間
実施例6	日局II液	2	時間
実施例7	日局II液	4	時間
実施例8	日局II液	8	時間
実施例9	精製水	3	時間
実施例10	日局II液	2	時間
実施例11	日局II液	4	時間
実施例12	pH7.5 緩衝液	0.5	時間
対照例1	精製水	48	時間
対照例2	精製水	0.25	時間

【0055】

【実験例2】

実施例 1~12及び対照例 1~2 の製剤をビーグル犬にエスクレチンが30mg/kg となるように経口投与し、投与後、0.5、1、2、4、6、8、10、12、24時間後の血漿中に存在する、エスクレチンのグルクロン酸抱合体の濃度を調べた結果、実施例 1~12の製剤では10時間以上、0.5  $\mu\text{mol/L}$  以上の濃度を維持したのに対し、対照例 1~2 の製剤では、1.5 時間しか維持されなかった。

【0056】

表 実施例 7~14の製剤をビーグル犬に経口投与後、グルクロン酸抱合体の血漿中濃度が 0.5  $\mu\text{mol/L}$  以上に維持された時間

0.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上に維持された 時間帯（投与後の時間）		投与後 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上に 維持された時間
実施例1	0.5～12時間後	11.5 時間
実施例2	2 ～12時間後	10 時間
実施例3	0.5～24時間後	23.5 時間
実施例4	0.5～24時間後	23.5 時間
実施例5	0.5～12時間後	11.5 時間
実施例6	2 ～24時間後	22 時間
実施例7	2 ～24時間後	22 時間
実施例8	0.5～24時間後	23.5 時間
実施例9	0.5～24時間後	23.5 時間
実施例10	0.5～24時間後	23.5 時間
実施例11	0.5～24時間後	23.5 時間
実施例12	0.5～12時間後	11.5 時間
対照例1	0.5～2 時間後	1.5 時間
対照例2	0.5～2 時間後	1.5 時間

【0057】

【発明の効果】

本発明は、エスクレチンあるいはその誘導体の放出を制御した製剤を経口投与で使用する。その結果、血中グルクロン酸抱合体濃度を 0.5  $\mu\text{mol/L}$  以上で長時間（10時間以上）持続させ、軟骨保護作用を発現させることができるとともに、その用量を低減させ、一日あたりの服用回数を1～2回に軽減することができる。

特平 1 0 - 2 9 9 1 7 3

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 放出が制御されたエスクレチンの経口製剤の提供。

【解決手段】 エスクレチンにゲル形成性高分子基剤を含有させたエスクレチン放出制御経口製剤。高分子基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。また、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなどの脂溶性高分子基剤で被覆して腸溶性を高めてもよい。

---

エスクレチン製剤を経口投与したときにその放出を持続させ、服用回数及び用量を低減させ、関節症状治療効果を奏することができる。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000001100

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号

【氏名又は名称】 呉羽化学工業株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100090941

【住所又は居所】 東京都新宿区四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階

藤野特許事務所

【氏名又は名称】 藤野 清也

出願人履歴情報

識別番号

[000001100]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号

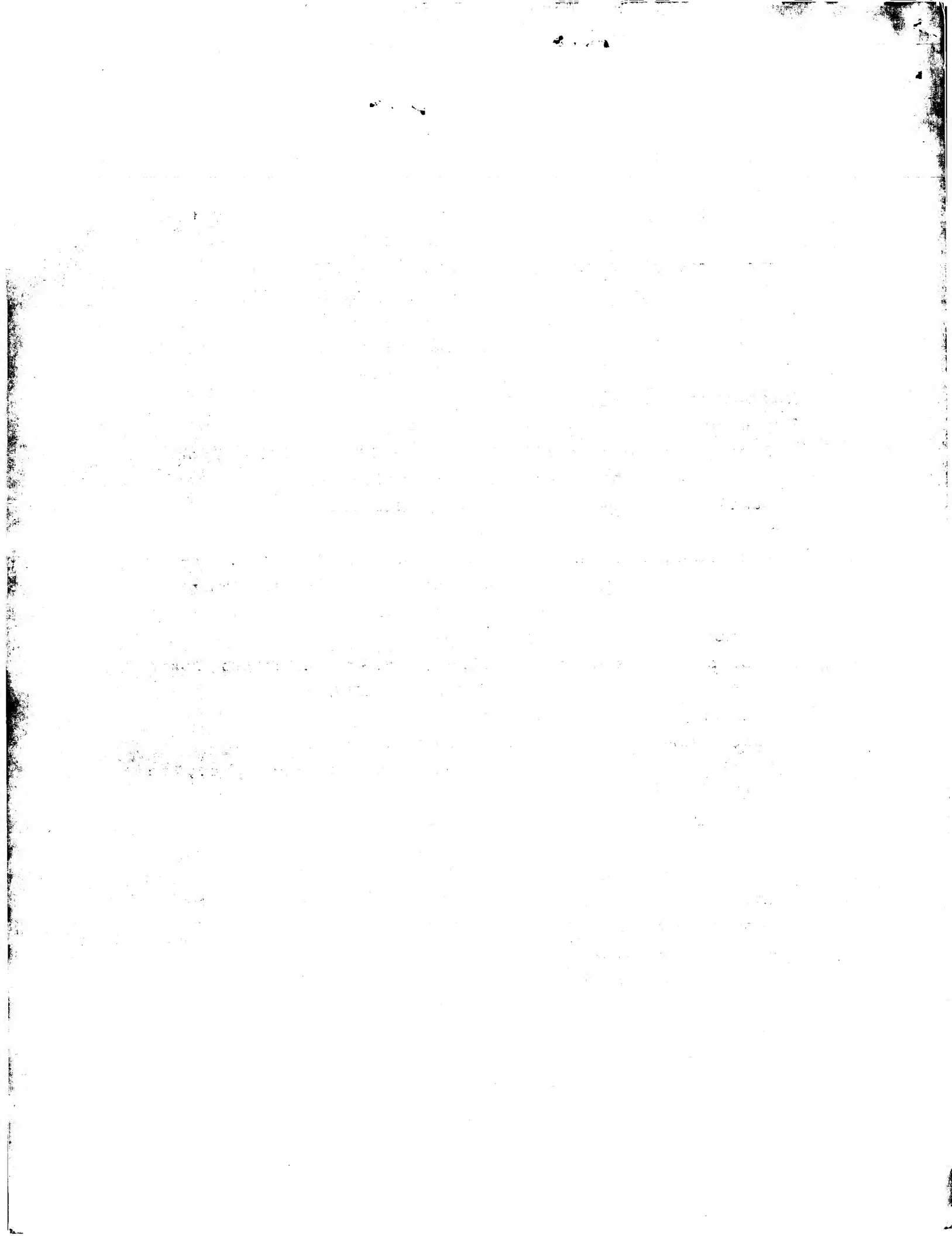
---

氏 名 呉羽化学工業株式会社



Patent Application No. Heisei 10-299173 (1998)

[File name]	Patent Application	
[File Number]	KUP05580	
[Filing Date]	October 6, Heisei 10 (1998)	
[Address]	Commissioner of Patent Office Takeshi ISAYAMA	
[International Patent Classification]	A61K31/335 C07D311/16	
[Title of the Invention]	Controlled-release oral preparation of esculetin and its derivatives	
[Number of Claims]	10	
[Inventors]		
[Address or Residence]	Urawa-ryo 202, 7-23-16, Ryoke, Urawa-shi, Saitama	
[Name]	Iwao YAMAGUCHI	
[Inventors]		
[Address or Residence]	Koporo-ryu 203, 3-10-22, Kasugacho, Nerima-ku, Tokyo	
[Name]	Saichi ONO	
[Inventors]		
[Address or Residence]	972-1, Oaza Arai, Hino-shi, Tokyo	
[Name]	Tadahiko CHIBA	
[Applicant]		
[Code Number]	000001100	
[Name]	Kureha Chemical Industry Co., Ltd	
[Agent]		
[Code Number]	100090941	
[Name]	Seiya Fujino	
[Phone Number]	3226-6671	
[Charge]		
[Deposit Number]	014834	
[Amount of Payment]	¥21,000	
[List of Submission]		
[Name of Submission]	Specification	1
[Name of Submission]	Abstract	1



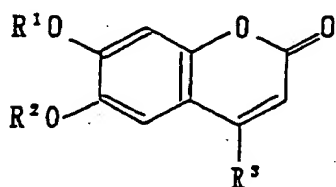
【Document name】 Specification

【Title of the Invention】 Controlled-release oral preparation  
of esculetin and its derivatives

【Claims】

5       【Claim 1】 A controlled-release oral preparation  
comprising esculetin or its derivative shown by the formula (I),  
as an effective component.

【Chemical Formula 1】



(I)

10       wherein R¹ and R² are individually a hydrogen atom or a saturated  
or unsaturated aliphatic acyl group having 2-25 carbon atoms  
or benzoyl group, and R³ is a hydrogen atom, hydroxyl group,  
alkyl group, aryl group, or aralkyl group.

      【Claim 2】 The controlled-release oral preparation of  
15       esculetin according to claim 1, containing 0.5 to 90 wt%  
(hereinafter referred to as "%") of a gel-forming polymer base.

      【Claim 3】 The controlled-release oral preparation of  
esculetin according to claim 2, wherein the gel-forming polymer  
base is hydroxypropylmethylcellulose.

20       【Claim 4】 The controlled-release oral preparation of  
esculetin according to claim 1, containing 0.5 to 50% of an  
enteric coating base.

      【Claim 5】 The controlled-release oral preparation of



esculetin according to claim 4, wherein the enteric coating base is hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, carboxymethylethylcellulose, or methacrylic acid  
5 copolymer.

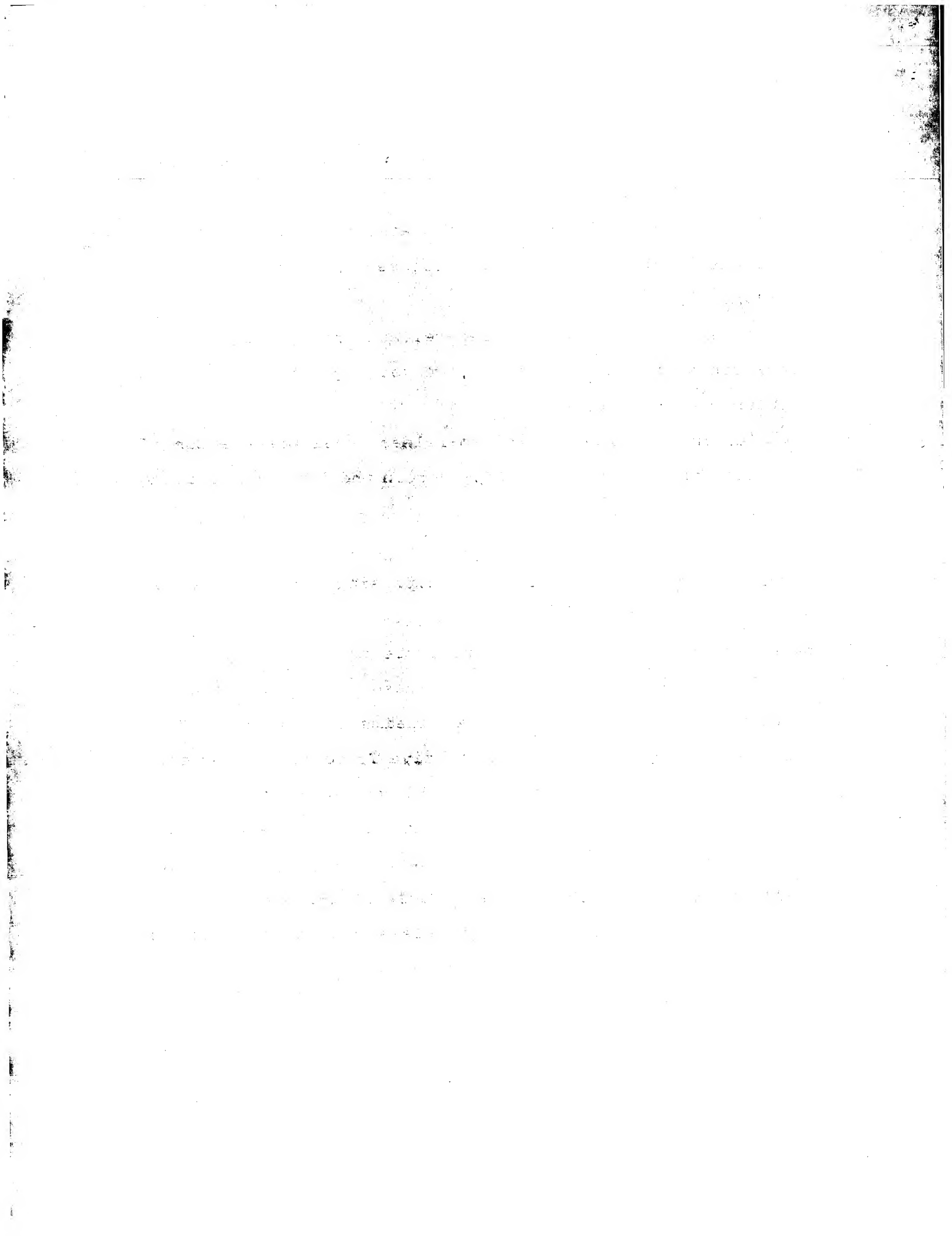
    【Claim 6】 The controlled-release oral preparation of esculetin according to claim 1, containing 0.5 to 50% of an insoluble coating base.

    【Claim 7】 The controlled-release oral preparation of  
10 esculetin according to claim 6, wherein the insoluble coating base is ethylcellulose.

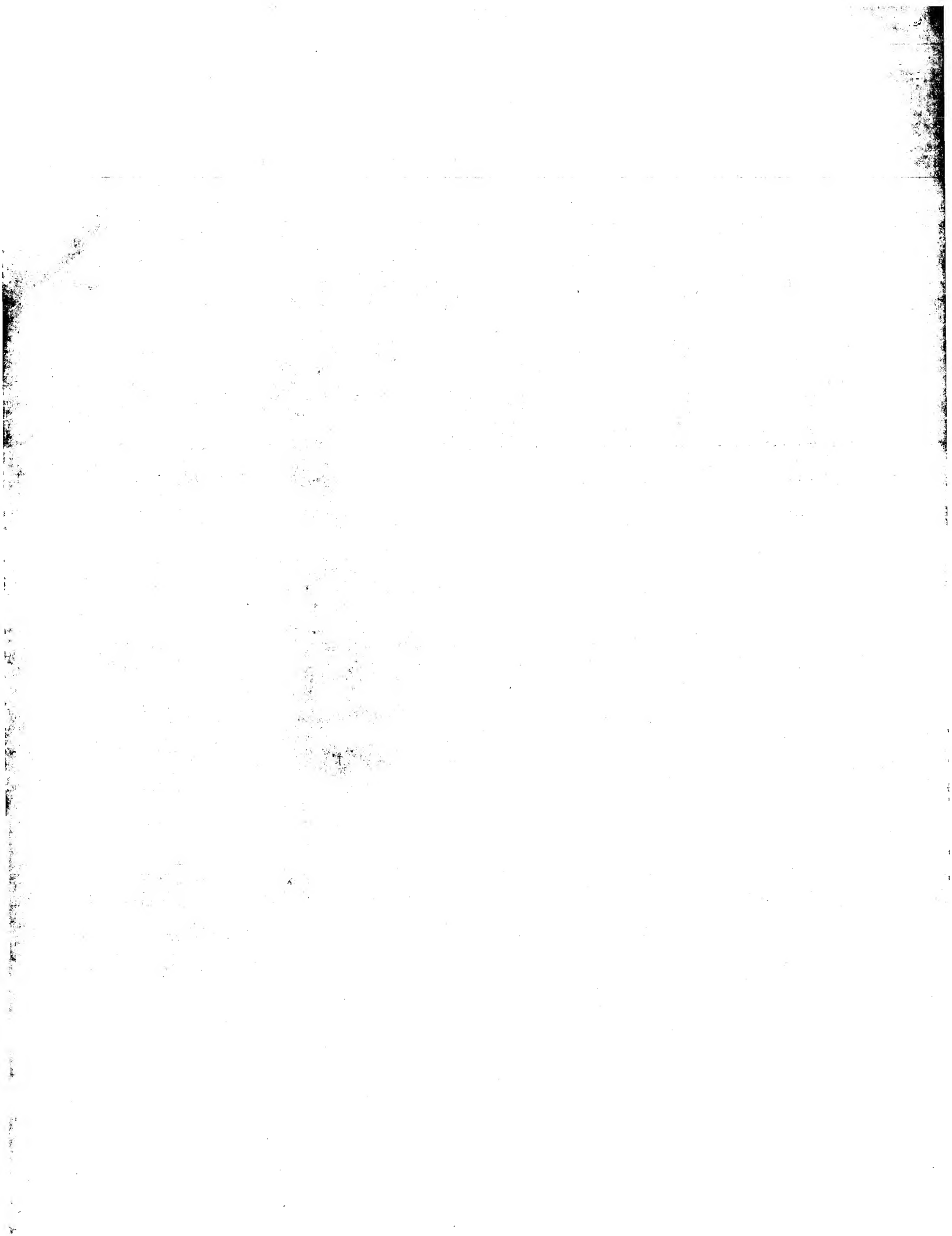
    【Claim 8】 The controlled-release oral preparation of esculetin according to claim 6, comprising 0.5 to 90% of a gel-forming polymer base, and 0.5 to 50% of an enteric coating  
15 base and/or 0.5 to 50% of an insoluble coating base.

    【Claim 9】 The controlled-release oral preparation of esculetin according to any one of claims 1-8, of which the release of esculetin or its derivative is controlled so that the concentration of glucuronic acid conjugates thereof in  
20 plasma is maintained at 0.5  $\mu\text{mol/L}$  or more for a period of 10 hours or more after administration when the preparation is orally administered to a dog at a dose of 1-100 mg/kg.

    【Claim 10】 The controlled-release oral preparation of esculetin according to any one of claims 1-8, of which the  
25 release of esculetin is controlled so that the period of time required for the preparation to dissolve 80% of esculetin is 0.5 to 23 hours as determined by the dissolution test according



to the Japanese Pharmacopoeia (paddle method).





**【Detailed Description of the Invention】**

**【0001】**

**【Technical Field to which the Invention Pertains】**

5           The present invention relates to a controlled-release oral preparation comprising esculetin or its derivative as an effective component.

          Because the controlled-release oral preparation of the present invention can gradually release esculetin or its  
10   derivative in a controlled manner over a long period of time, the preparation can maintain the effect of the esculetin or the derivative for a long time by a single administration. As a result, the preparation can improve symptoms such as  
inflammations, aches, performance disorders, and the like which  
15   are induced by a break-down of arthrodial cartilage such as osteoarthropathy, chronic rheumatism, etc. when orally administered.

**【0002】**

**【Prior Art】**

20           Chronic rheumatism, rheumatic fever, osteoarthropathy, and the like are included in the arthropathy. Of these, chronic rheumatism and osteoarthropathy are suffered by a great number of patients and thus are considered to be major arthropathy. There are two types of osteoarthropathy; one is congenitus or  
25   secondary in nature, and the other is primary and induced by progressive deformation of arthrodial cartilage due to aging. The number of patients suffering from the primary



osteoarthropathy has been increasing in recent years as the number of aged people increases. There is a significant difference between chronic rheumatism and osteoarthropathy on the cause of disease and pathology thereof. However, these diseases are common inasmuch as the ultimately obstruct joint functions by fracture of the arthrodial cartilage. A primarily chosen medicine for rheumatic diseases such as chronic rheumatism, rheumatic fever, systemic lupus erythematosus, osteoarthropathy, and the like is an analgesic anti-inflammatory agent such as aspirin, indomethacin, or the like. In addition to these medicines, gold preparations such as shiosol, immunomodulating drugs, steroid drugs, D-penicillamine, and the like are used as a chronic arthropathy curative medicine. On the other hand, esculetins such as esculetin, 4-methyl esculetin, and the like are known as medicines possessing a cholesterol reducing effect, vascular reinforcing effect, and anti-oxidation effect (Japanese Patent Publication No. 16626/1967). Diesters of 4-methyl esculetin carboxylic acid having 6-25 carbon atoms, particularly caprylic acid diester, lauric acid diester, and palmitic acid diester, are known to exhibit an anti-inflammatory effect (French Patent No. 2276819).

**[0003]**

The above conventional analgesic anti-inflammation agents not only exhibit no effect of depressing fractures of the arthrodial cartilage, but also some of these agents have been confirmed to have an effect of exacerbating the diseases



in an experiment using cartilage cells. Furthermore, no fracture depressant effect of the arthrodial cartilage has been clinically found in the above curative medicines for chronic arthropathy and osteoarthropathy. The arthrodial cartilage consists of cartilage cells and a cartilage matrix. The cartilage matrix has a three-dimensional matrix structure wherein type II collagen which is a cartilage cell-producing fibrous protein and proteoglycan which is a protein polysaccharide composite material, are non-covalently bonded and intertwined with hyaluronic acid in a complex manner. The cartilage matrix contains a large quantity of water, thereby a normal joint function is maintained. The major polysaccharide forming proteoglycan is glycosaminoglycan consisting of chondroitin sulfate and keratan sulfate.

15       【0004】

Watanabe et al. found that esculetins such as esculetin, 4-methyl esculetin, and the like strongly depress a decrease in the amount of glycosaminoglycan in the matrix due to stimulation of interleukin-1 and the like, and thus are useful as a protective agent for the arthrodial cartilage. (Japanese Patent Application Laid-open No. 312925/1994)

20       【0005】

When orally administered, these esculetins are immediately metabolized in the liver and found in blood as a conjugate with glucuronic acid or sulfuric acid. The glucuronic acid conjugate is considered to become esculetin in the arthrodial cartilage and exhibit a cartilage protection



effect. However, because the glucuronic acid conjugate has high water solubility and is immediately eliminated from the kidney, there is almost no such substance present in the blood three hours after oral administration. It is necessary for  
5 esculetin or a derivative thereof to be continuously present in the cartilage for a long time at a concentration above a certain level (0.01-100, preferably 0.1-10 ng/mg of cartilage) to exhibit the cartilage protection effect, requiring the administration of a large amount of the medicine (200-1,000  
10 mg/kg) several times (6-12 times) a day. Administration of a large amount of the medicine increases temporarily and rapidly the concentration in the blood, thereby increasing risks of side effects.

In order to solve these problems, the inventors of the  
15 present invention have conducted extensive studies and found that it is possible to continuously maintain the concentration required for the compound to locally exhibit the medical effect (0.01-100, preferably 0.1-10 ng/mg of cartilage) for a long period of time (10 hours or more) and to reduce side effects  
20 at a lower dose than conventional medicines for oral administration by controlling release of esculetin or its derivative from a preparation.

[0006]

[Problem to be Solved by the Invention]

25 Accordingly, an object of the present invention is to provide a novel arthropathy therapeutic oral preparation comprising esculetin or its derivative which can continuously





maintain the local concentration of the effective components by controlled release at a small dose, thereby decreasing a risk of side effect.

【0007】

5     【Means for Solving Problem】

          The present invention has been accomplished to solve these problems and relates to a controlled-release oral preparation such as granules, tablets, capsules, etc. comprising esculetin, its derivative, or pharmacologically acceptable salts thereof, which can release the effective components (major medicines: esculetin and its derivative) in  
10     a controlled manner when orally administrated.

【0008】

          The medicinal effect of esculetin or its derivatives has  
15     a correlation with the intracartilaginous concentration of esculetin or its derivatives after administration, esculetin metabolized from the derivatives, and glucuronic acid conjugates of esculetins which produce esculetin by  
decomposition with time.

20           The intracartilaginous concentration of esculetin or its derivatives after administration, esculetin metabolized from the derivatives, and glucuronic acid conjugates of esculetins which produce esculetin by decomposition with time has a correlation with the sum of the blood concentration of esculetin  
25     or its derivatives and glucuronic acid conjugates of esculetin or its derivatives. When the sum of intracartilaginous concentration of esculetin or its derivatives is 0.01 ng/mg of



cartilage, the sum of blood concentration of esculetin or its derivatives and 6-position or 7-position glucuronic acid conjugates of esculetin or its derivatives which release esculetin or its derivatives in the cartilage is about 0.5  
5  $\mu\text{mol/L}$ . Therefore, to maintain the medicinal effect of esculetin or its derivatives, the sum of the blood concentration of esculetin or its derivatives and 6-position or 7-position glucuronic acid conjugates of esculetin or its derivatives which release esculetin or its derivatives in the cartilage must  
10 be 0.5  $\mu\text{mol/L}$  or more.

Because of the above reasons, there are no limitations to the form and formulation for the oral administration preparation of the present invention inasmuch as the preparation comprises esculetin, its derivatives, or  
15 pharmacologically acceptable salts thereof as major components, can be orally administered, and, when orally administered to a dog at a dose of 1 to 100 mg/kg, can maintain the blood concentration of 0.5  $\mu\text{mol/L}$  or more of esculetin or its derivatives and 6-position or 7-position glucuronic acid  
20 conjugates of esculetin or its derivatives which release esculetin or its derivatives, in the cartilage for a period of 10 hours or more.

【0009】

【Mode For Carrying out the Invention】

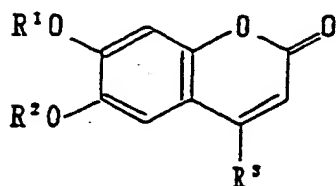
25 The esculetin, its derivatives, or the pharmaceutically acceptable salts thereof used as an effective component in the present invention is a compound known in the art and represented



by the following formula (I) (Japanese Patent Application Laid-open No. 312925/1994).

【0010】

【Chemical Formula 2】



(I)

5

【0011】

wherein R¹ and R² are individually a hydrogen atom or a saturated or unsaturated aliphatic acyl group having 2-25 carbon atoms or benzoyl group, and R³ is a hydrogen atom, hydroxyl group, alkyl group, aryl group, or aralkyl group.

10

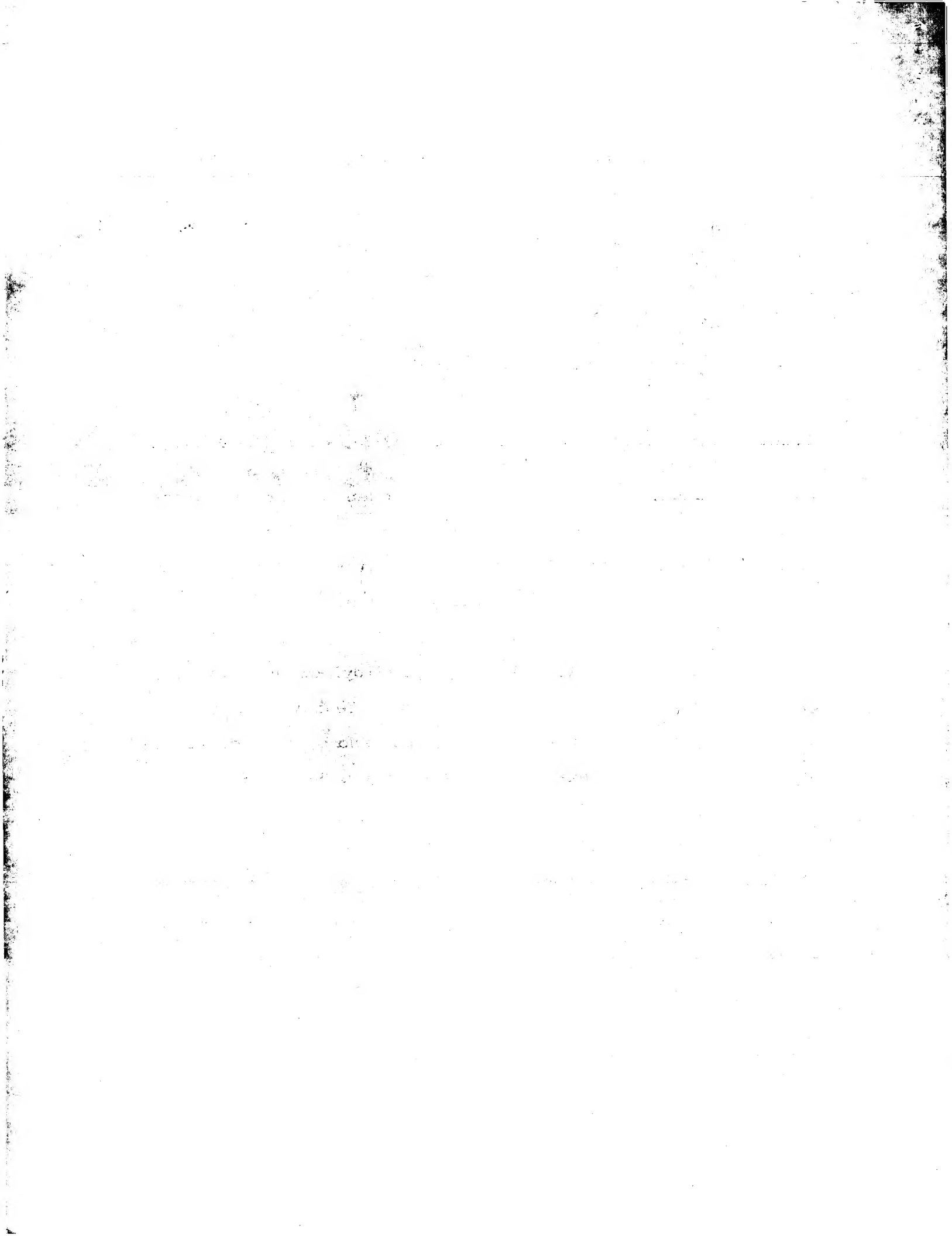
【0012】

Hydrogen atom, acetyl group, pivaloyl group, capryloyl group, lauroyl group, palmitoyl group, stearoyl group, linoleoyl group, docosaheptaenoyl group, and benzoyl group are given as preferable examples of the groups R¹ and R² in the formula (I).

15

The alkyl group represented by R³ in the above formula (I) is preferably an aliphatic alkyl group, and more preferably a lower alkyl group having 1-4 carbon atoms, such as a methyl group, ethyl group, n-propyl group, isopropyl group, n-butyl group, isobutyl group, s-butyl group, and t-butyl group. Of these, a methyl group and ethyl group are particularly preferable. The aryl group represented by R³ in the above

20



formula (I) is preferably an aryl group having 6-12 carbon atoms such as phenyl group, naphthyl group, or biphenyl group. One or more hydrogen atoms in these aryl groups may be replaced by a lower alkyl group having 1-4 carbon atoms, halogen atom, or hydroxyl group. The aralkyl group represented by  $R^3$  in the above formula (I) is preferably a lower alkyl group having 1-4 carbon atoms substituted by an aryl group having 6-12 carbon atoms, such as benzyl group, phenylethyl group, phenylpropyl group, and phenylbutyl group. One or more hydrogen atoms on the aryl group of these aralkyl groups may be replaced by, for example, a lower alkyl group having 1-4 carbon atoms, halogen atom, or hydroxyl group.

**[0013]**

The pharmaceutically acceptable salt of an esculetin derivative of the present invention is formed with a hydroxyl group at the 6 or 7 position. Salts with an inorganic base or organic base are included in the pharmaceutically acceptable salt. Hydroxides, carbonates, bicarbonates, and the like of ammonium, potassium, sodium, lithium, calcium, magnesium, or aluminum, for example, are given as the inorganic base suitable for forming these salts.

As examples of the salt with an organic base, a salt of mono-, di-, or tri-alkylamine such as methylamine, dimethylamine, and triethylamine, salt of mono-, di-, or tri-hydroxyalkylamine, guanidine salt, N-methylglycosamine salt, amino acid salt, and the like can be given.

**[0014]**





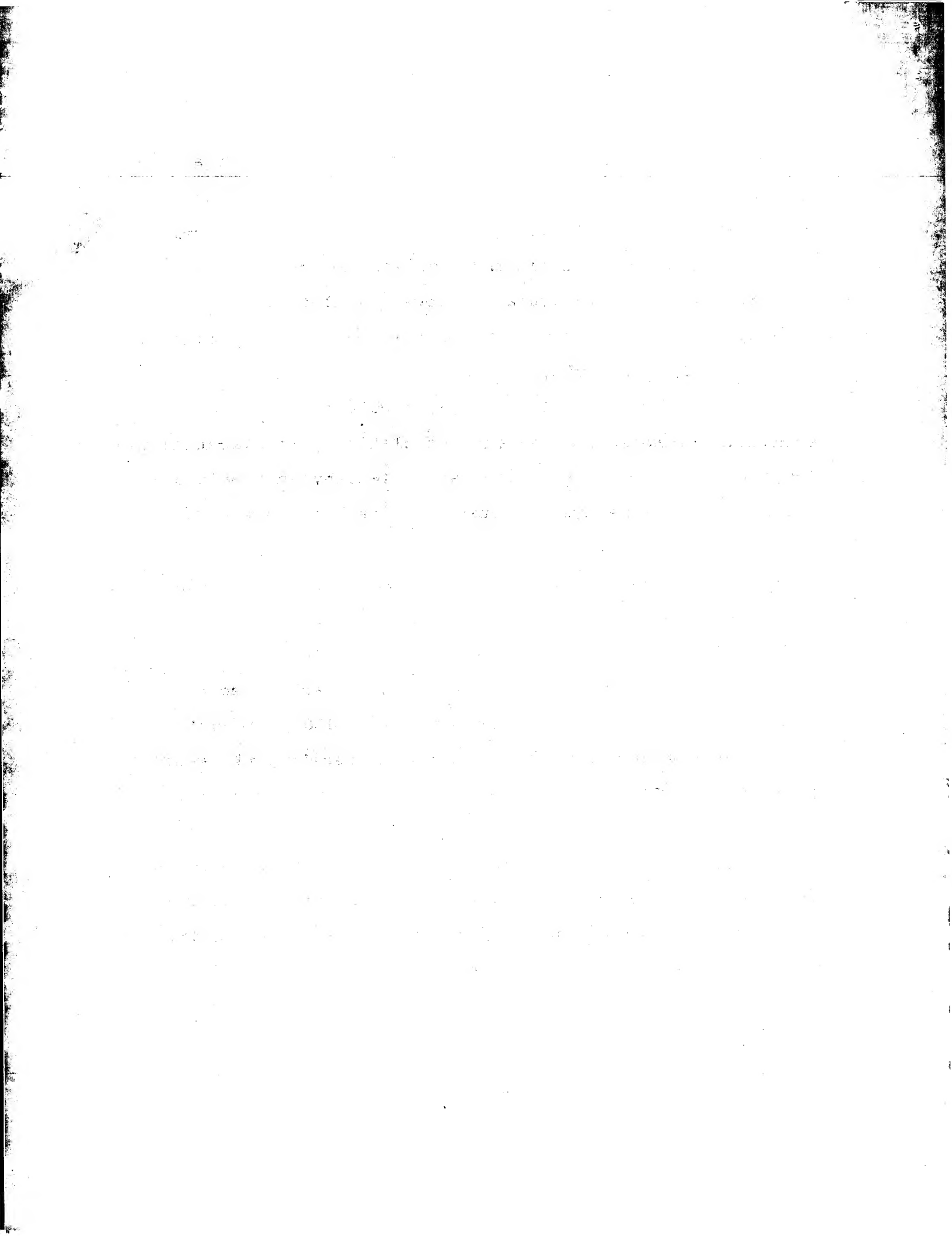
Esculetin is commercially available and its derivatives can be manufactured by a method described in the above-mentioned laid-open Patent Application.

Preferable esculetin and esculetin derivatives used in the present invention are as follows: esculetin, 4-methylesculetin, 4-ethylesculetin, 4-(n-propyl)-esculetin, 4-(isopropyl)-esculetin, 4-(n-butyl)-esculetin, 4-(s-butyl)-esculetin, 4-(t-butyl)-esculetin, 4-(isobutyl)-esculetin, 4-methylesculetin 6,7-bis(acetate), 4-methylesculetin 6,7-bis(stearate), 4-methylesculetin 6,7-bis(linolate), 4-methylesculetin 6,7-bis(docosaheptaenoate), esculetin 6,7-bis(benzoate), 4-methylesculetin 6,7-bis(benzoate), methylesculetin 6,7-bisacetate, esculetin 6,7-bis(pivalate), and esculetin 6-monopivalate.

15       **[0015]**

These compounds induced no deaths or exhibited no conspicuous toxicity when a suspension in a 0.5% methyl cellulose aqueous solution was intraperitoneally administered to Crj:CD-1 (ICR) male mice (age: six weeks, five mice per group) once a day for four consecutive days.

Furthermore, a culture broth obtained by culturing a mixture of cartilage cells aseptically extracted from the articulation genus cartilage of rabbits, a cartilage fracture factor (forbolmyristate acetate) and the above compounds exhibited a remarkable suppression of a decrease in the amount of glycosaminoglycan which constitutes the cartilage matrix, confirming that these compounds have an effect of depressing



arthrodial cartilage fracture.

【0016】

In addition, in an experiment comprising extracting the cartilage from the head of femur of an SD-series male rat, 5 aseptically implanted the extracted cartilage into the shaved back of a BALB/C female mouse, administering the above compounds to the mouse, and measuring proteoglycan constituting the cartilage matrix in the head of femur, it was found that a decrease in the amount of the proteoglycan was suppressed, 10 indicating that these compounds have an effect of depressing arthrodial cartilage fracture.

【0017】

The period of time required for the oral administration preparation of the present invention comprising esculetin, its 15 derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a main component to dissolve 80% of the main component is between 0.5 and 23 hours, when the preparation is evaluated by the dissolution test according to the paddle method of the Japanese Pharmacopoeia (paddle rotation: 100 rpm, test solution: 20 purified water, test solution temperature: 37°C). For the preparation of the present invention to maintain the blood concentration, in terms of the sum of the concentration of esculetin or its derivatives and 6-position or 7-position glucuronic acid conjugates of esculetin or its derivatives 25 which are decomposed and release esculetin or its derivatives in the cartilage, of 0.5  $\mu\text{mol/L}$  or more for a period of 10 hours or more, when 1 to 100 mg/kg of the preparation is administered

1. The first part of the report is a general introduction to the subject of the study. It discusses the importance of the problem and the objectives of the research. It also mentions the scope of the study and the methods used.

2. The second part of the report is a detailed description of the experimental work. It includes a description of the apparatus used, the procedure followed, and the results obtained. It also discusses the errors and the limitations of the experiment.

3. The third part of the report is a discussion of the results. It compares the results with the theoretical predictions and with the results of other experiments. It also discusses the implications of the results and the conclusions drawn from the study.

4. The fourth part of the report is a summary of the work. It briefly reviews the main points of the report and states the conclusions.

5. The fifth part of the report is a list of references. It includes the names of the authors, the titles of the papers, and the names of the journals or books in which the papers were published.

6. The sixth part of the report is a list of figures. It includes the numbers of the figures and the titles of the figures.

7. The seventh part of the report is a list of tables. It includes the numbers of the tables and the titles of the tables.

8. The eighth part of the report is a list of appendices. It includes the numbers of the appendices and the titles of the appendices.

9. The ninth part of the report is a list of footnotes. It includes the numbers of the footnotes and the text of the footnotes.

10. The tenth part of the report is a list of errata. It includes the numbers of the errata and the text of the errata.

to a dog, the period of time required for the preparation to dissolve 80% of the main component as determined according to the above dissolution test method must be 0.5 to 23 hours. Such a preparation is preferably in the form of granules, tablets, or capsules into which the granules are filled.

The amount of esculetin or its derivative in the preparation is usually 1-99 wt% (hereinafter indicated simply by "%"), preferably 5-70%, and more preferably 10 to 40%.

【0018】

The granules are prepared by mixing esculetin, its derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a base component for controlling release of the active component, an excipient, binder, disintegrator, and the like, and granulating the mixture by a known granulation method. Either the dry granulating method or wet granulation method is applicable.

A method of using a slug machine and a method of using a roller compactor are given as the dry granulating method. An extrusion granulation method, rolling granulation method, and pulverization granulation method are given as examples of the wet granulation method. As required, the release control action of the granules may be adjusted by providing the granules with a coating. The release control action of the granules may also be adjusted by producing granules by mixing esculetin, its derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and additives commonly used for the preparation of granules such as an excipient, binder, disintegrator, and the like, and



coating the granules with an enteric coating base, an insoluble coating base, or the like.

**[0019]**

The tablets are prepared by mixing esculetin, its  
5 derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a  
base component for controlling release of the active component,  
an excipient, binder, disintegrator, and the like, granulating  
the mixture by a known granulation method, and tableting the  
granules after the addition of a lubricant. The tablets are  
10 also prepared by mixing esculetin, its derivative, or a  
pharmaceutically acceptable salt thereof, a base component for  
controlling release of the active component, an excipient,  
binder, disintegrator, and the like, then directly tableting  
the mixture with the addition of a lubricant.

15 Either the dry granulating method or wet granulation  
method is applicable to the preparation of granules for  
tableting. A method of using a slug machine and a method of  
using a roller compactor are given as the dry granulating method.  
An extrusion granulation method, rolling granulation method,  
20 and pulverization granulation method are given as examples of  
the wet granulation method.

As required, the release control action of the tablets  
may be adjusted by providing the tablets with a coating. The  
release control action of the tablets may also be adjusted by  
25 producing tablets from esculetin, its derivative, or a  
pharmaceutically acceptable salt thereof, and additives  
commonly used for the preparation of tablets, and coating the

10

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...



tablets with an enteric coating base, an insoluble coating base, or the like.

**【0020】**

The capsules are prepared by mixing esculetin, its  
5 derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a  
base component for controlling release of the active component,  
an excipient, binder, disintegrator, and the like, and  
granulating the mixture by a known granulation method, and  
filling the granules into capsules. Any of gelatine capsules,  
10 hydroxypropylmethylcellulose capsules,  
hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate capsules may  
be used.

As required, the release control action of the capsules  
may be adjusted by providing the capsules with a coating. The  
15 release control action of the capsules may also be adjusted by  
producing granules from esculetin, its derivative, or a  
pharmaceutically acceptable salt thereof, and additives  
commonly used for the preparation of granules, filling the  
granules into capsules, and coating the capsules with an  
20 enteric coating base, an insoluble coating base, or the like.

**【0021】**

The base material used for the release control is  
preferably a gel-forming polymer base.

As the gel-forming polymer base, carmellose sodium,  
25 methylcellulose, hydroxyethylcellulose,  
hydroxypropylcellulose, and hydroxypropylmethylcellulose are  
preferable. Of these, hydroxypropylmethylcellulose is



particularly preferable. As hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose 2910, hydroxypropylmethylcellulose 2208, and hydroxypropylmethylcellulose 2906 are preferable.

5        Although the amount of the gel-forming polymer base to be added varies according to the properties and amount of esculetin, its derivative, or the pharmacologically acceptable salt, the properties and molecular weight of the gel-forming polymer base, the types and amount of other additives, and the  
10       type of the preparation, the addition in the amount of 0.5-90%, preferably 10-70%, and more preferably 35-70% in the whole preparation can ensure that the resulting preparation elutes 80% of esculetin or its derivative in a period of 0.5 to 23 hours, thereby enabling the preparation to maintain the target blood  
15       concentration.

      【0022】

      Known excipients, binders, disintegrators, and lubricants can be used for the preparation. Crystalline cellulose, starch, lactose, and the like can be given as  
20       examples of excipients . As examples of binders, hydroxypropylcellulose, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, and the like can be given. As examples of disintegrators, low-substituted hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, and the like can be given.  
25       As lubricants, talc, magnesium stearate, and the like can be given. Other additives such as a coloring agent, perfume, stabilizer, preservative, taste improver, antioxidant, and the



like may be added as required.

**[0023]**

When controlling release of the active component from granules by coating, or adjusting a release control effect of the preparation by coating, an enteric coating base or an insoluble coating base is preferably used.

Hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, carboxymethylethylcellulose, methacrylic acid copolymer L, and methacrylic acid copolymer S are preferably used as the enteric coating base. Of these, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate and hydroxypropylmethylcellulose phthalate are particularly preferable.

As the insoluble coating base, ethyl cellulose and aminoalkylmethacrylate copolymer RS are preferable, with the former being more preferred.

A known coating apparatus can be used for the enteric coating or insoluble coating. A fluidized bed coating apparatus, a centrifugal granulation coating apparatus, and the like can be given.

Although the amount of the enteric coating base (coating ratio) varies according to the form and formulation of the preparation, the type, properties, and molecular weight of the coating base, the period of time for which dissolution is controlled, and the like, about 0.5-50%, and preferably about 1-20% of the total weight of the preparation is used.

1. The first part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 3, 1863. It is a very important document, as it contains the President's message to Congress, and is one of the most important documents in the history of the United States.

2. The second part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 3, 1863. It is a very important document, as it contains the President's message to Congress, and is one of the most important documents in the history of the United States.

3. The third part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 3, 1863. It is a very important document, as it contains the President's message to Congress, and is one of the most important documents in the history of the United States.

The insoluble coating operation is performed using a mixture of an insoluble coating base and a suitable water-soluble coating base. Hydroxypropylmethylcellulose 2910 is given as an example of the water-soluble coating base. Although  
5 the ratio of the insoluble coating base and water-soluble coating base varies according to the form and formulation of the preparation, and the type, properties, and molecular weight of the coating base, the period of time for which dissolution is controlled, and the like, the ratio of about 1:10 to 10:1,  
10 and preferably about 3:7 to 7:3, is applied. The coating ratio is about 0.5 to 50%, and preferably about 1 to 20% of the weight of the granules.

It is particularly preferable that the preparation of the present invention comprises 0.5 to 90% of a gel-forming  
15 polymer base and 0.5 to 50% of an enteric coating base and/or an insoluble coating base.

【0024】

The present invention will be described in more detail by way of examples.

20 However, these examples should not be construed as limiting the present invention.

Example 1

<Tablets containing hydroxypropylmethylcellulose having the following formulation>

... ..  
 ... ..  
 ... ..

... ..  
 ... ..  
 ... ..  
 ... ..  
 ... ..

... ..  
 ... ..  
 ... ..  
 ... ..  
 ... ..

... ..  
 ... ..  
 ... ..  
 ... ..  
 ... ..

... ..  
 ... ..  
 ... ..  
 ... ..  
 ... ..



Raw materials	Amount
Esculetin	50 mg
Low-substituted hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 2910*	143 mg
Lactose	143 mg
Magnesium stearate	4 mg

\*: Metlose 60SH-50 (a product of Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., the indicated viscosity: 50 cSt, substituted methoxy group: 28.0 to 30.0%, hydroxypropoxyl group: 7.0 to 12.0%) was used  
5 as hydroxypropylmethylcellulose 2910.

【0025】

The tablets were prepared by mixing raw materials other than magnesium stearate, kneading the mixture with purified water in the amount of 35% by weight of the mixture, granulating  
10 the kneaded product by an extrusion method, adding magnesium stearate to the dried granules, and tableting the dry mixture.

【0026】

Example 2

<Tablets containing hydroxypropylmethylcellulose having the  
15 following formulation>



Raw materials	Amount
Esculetin	50 mg
Low-substituted hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 2910*	143 mg
Lactose	143 mg
Magnesium stearate	4 mg

\*: Metlose 60SH-4000 (a product of Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.,  
 the indicated viscosity: 4000 cSt, substituted methoxy  
 group: 28.0 to 30.0%, hydroxypropoxyl group: 7.0 to 12.0%)  
 5 was used as hydroxypropylmethylcellulose 2910.

#### 【0027】

The tablets were prepared by mixing raw materials other  
 than magnesium stearate, kneading the mixture with purified  
 water in the amount of 35% by weight of the mixture, granulating  
 10 the kneaded product by an extrusion method, adding magnesium  
 stearate to the dried granules, and tableting the dry mixture.

#### 【0028】

##### Example 3

<Tablets containing hydroxypropylmethylcellulose having the  
 15 following formulation>



Raw materials	Amount
Esculetin	50 mg
Low-substituted hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 2910*	143 mg
Lactose	143 mg
Magnesium stearate	4 mg

5 \*: TC-5E (a product of Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., the indicated viscosity: 3 cSt, substituted methoxy group: 28.0 to 30.0%, hydroxypropoxyl group: 7.0 to 12.0%) was used as hydroxypropylmethylcellulose 2910.

#### 【0029】

The tablets were prepared by mixing raw materials other than magnesium stearate, kneading the mixture with purified water in the amount of 35% by weight of the mixture, granulating  
10 the kneaded product by an extrusion method, adding magnesium stearate to the dried granules, and tableting the dry mixture.

#### 【0030】

##### Example 4

<Tablets containing hydroxypropylmethylcellulose having the  
15 following formulation>



Raw materials	Amount
Esculetin	150 mg
Low-substituted hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylmethylcellulose *	143 mg
Lactose	43 mg
Magnesium stearate	4 mg

\*: Metlose 60SH-50 was used as hydroxypropylmethylcellulose 2910.

#### 【0031】

The tablets were prepared by weighing and mixing all raw materials, and directly subjecting the mixture to the powder compression method.

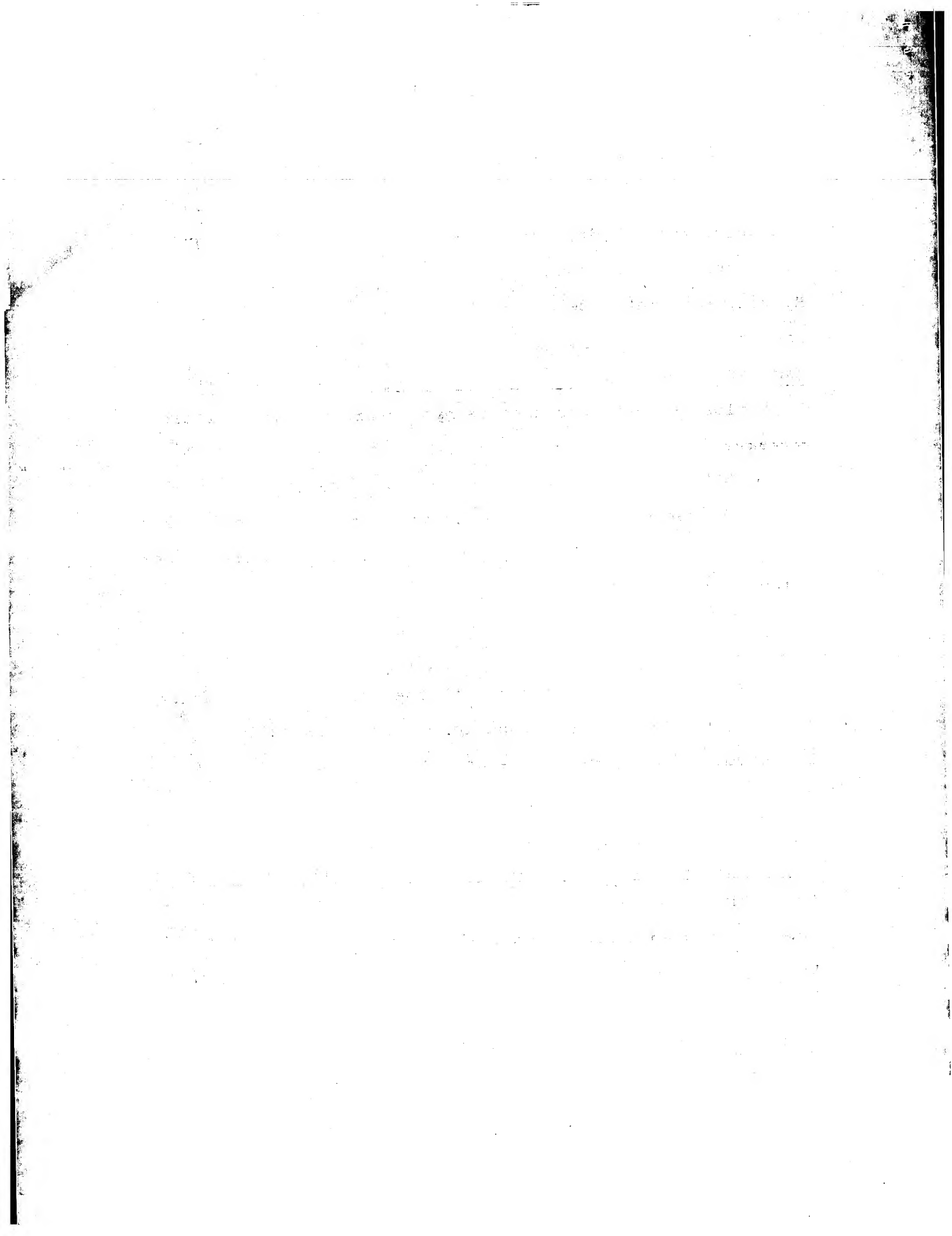
#### 【0032】

##### Example 5

<Enteric capsule preparation with the esculetin-containing granules having the following formulation filled in hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMC-AS) capsules>

Raw materials	Amount (wt%)
Esculetin	75%
Low-substituted hydroxypropylcellulose	15%
Hydroxypropylcellulose	5%
Sodium Croscarmellose	4%
Magnesium stearate	1%

#### 【0033】





The granules were prepared by a dry granulation method using a roller compactor. The granules were filled into #1 hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate capsules in an amount of 200 mg/capsule to prepare a capsule preparation.

5       【0034】

Example 6

<Enteric capsule preparation with the esculetin-containing granules having the following formulation filled in HPMC-AS capsules>

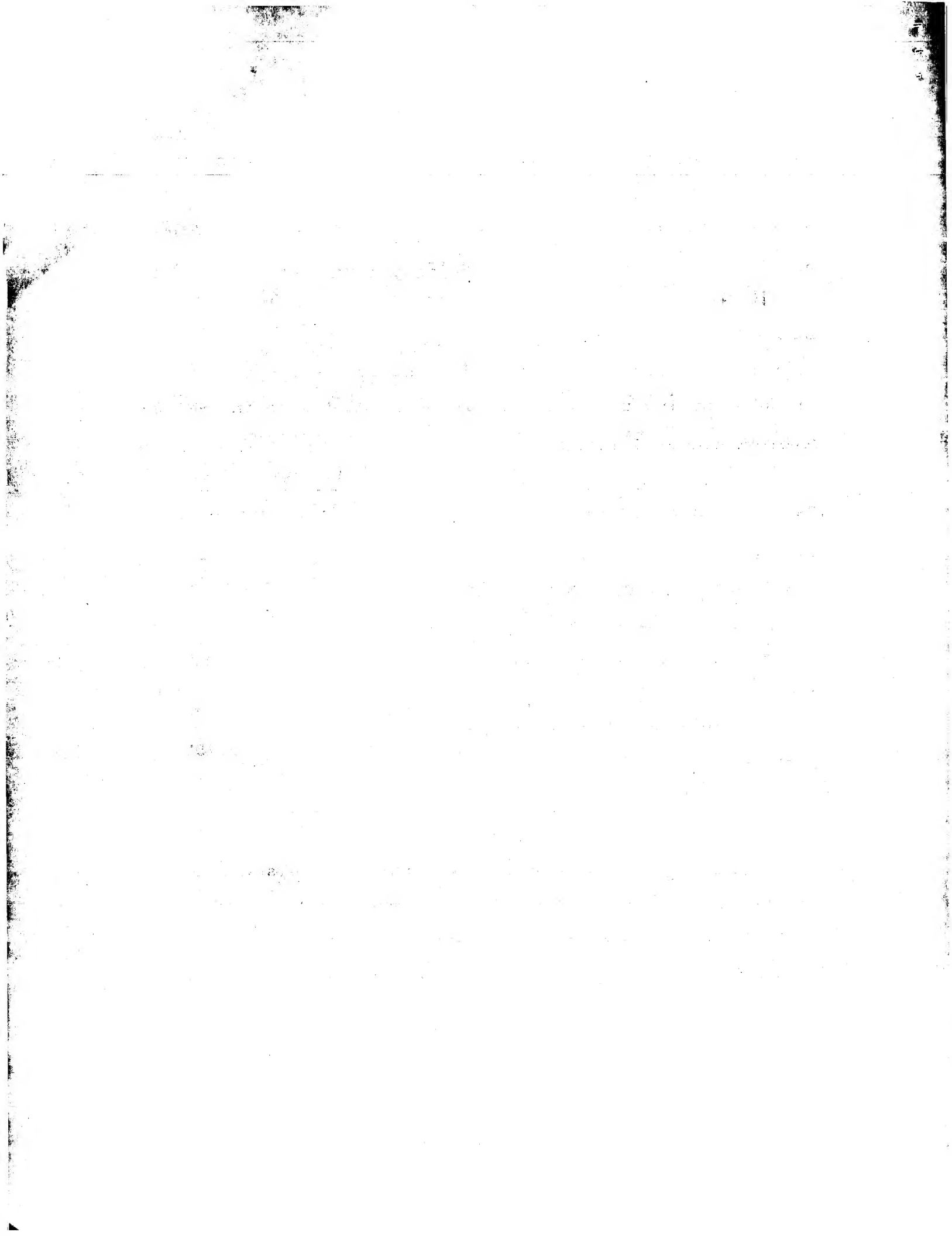
10

Raw materials	Amount (wt%)
Esculetin	37.5%
Low-substituted hydroxypropylcellulose	7.5%
Hydroxypropylcellulose	7.5%
Hydroxypropylmethylcellulose	17.875%
(Metlose 60SH-4000)	17.875%
Hydroxypropylmethylcellulose (TC-5E)	10.75%
Lactose	1%
Magnesium stearate	

【0035】

The tablets prepared from the raw materials with above formulation by the wet granulation compression method were pulverized and sieved to collect granules with a size from 500 to 1400  $\mu\text{m}$ . The granules were filled into #0 hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate capsules in the amount of 267 mg/capsule.

【0036】



Example 7

<Enteric capsule preparation with the esculetin-containing granules having the following formulation filled in HPMC-AS capsules>

5

Raw materials	Amount (wt%)
Esculetin	37.5%
Low-substituted hydroxypropylcellulose	7.5%
Hydroxypropylcellulose	7.5%
Hydroxypropylmethylcellulose (Metlose 60SH-4000)	35.75%
Lactose	10.75%
Magnesium stearate	1%

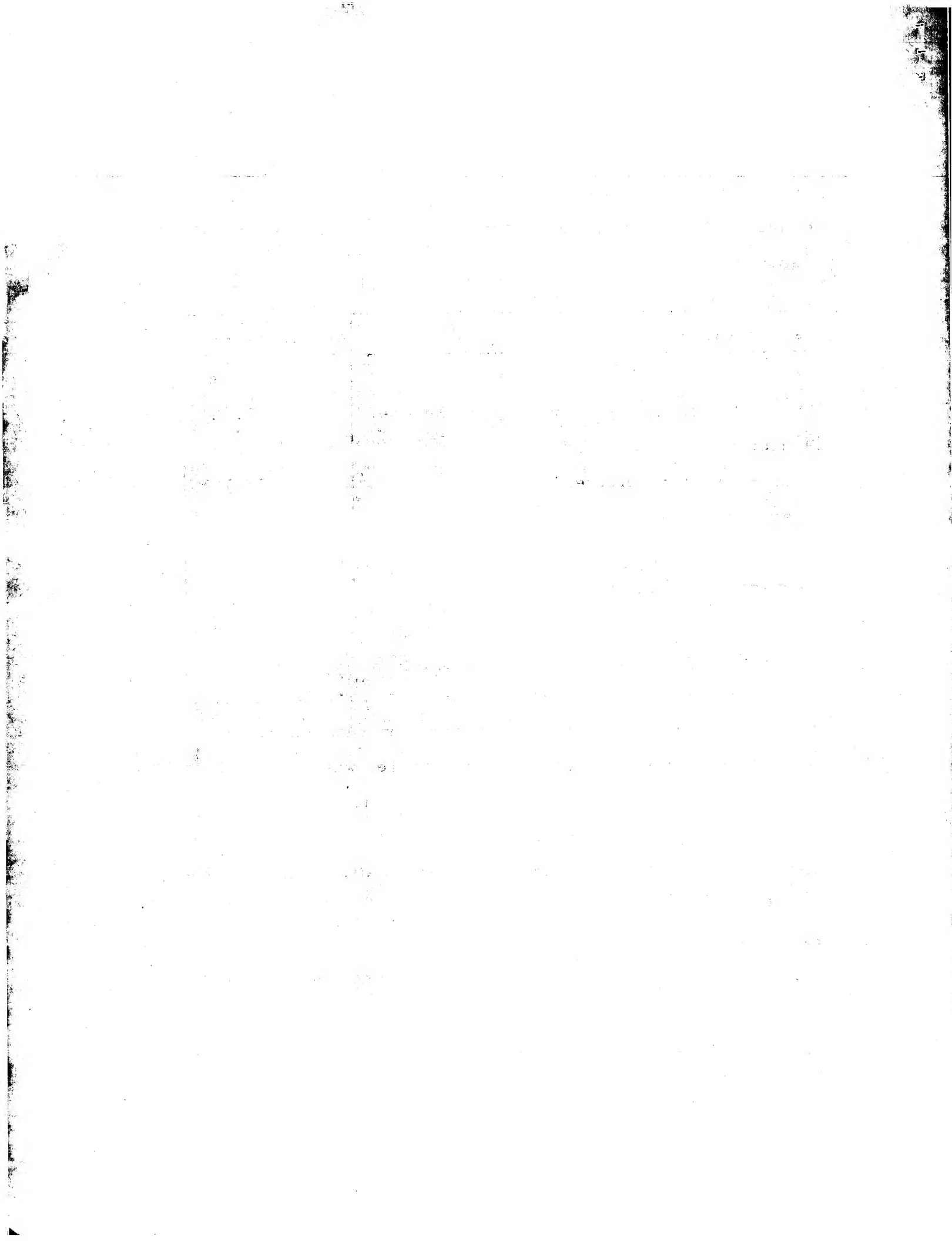
【0037】

The tablets prepared from the raw materials with the above formulation by the wet granulation compression method were  
10 pulverized and sieved to collect granules with a size from 500 to 1400  $\mu\text{m}$ . The granules were filled into #0 hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate capsules in the amount of 267 mg/capsule to obtain capsules.

【0038】

15 Example 8

<Enteric capsule preparation with the esculetin-containing granules having the following formulation filled in hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate capsules>



Raw materials	Amount (wt%)
Esculetin	37.5%
Low-substituted hydroxypropylcellulose	7.5%
Hydroxypropylcellulose	7.5%
Hydroxypropylmethylcellulose (Metlose 60SH-4000)	30%
Lactose	16.5%
Magnesium stearate	1%

【0039】

The granules were prepared by mixing raw materials other than magnesium stearate, kneading the mixture with purified water in the amount of 35% by weight of the mixture, granulating the kneaded product by an extrusion method, and adding magnesium stearate to the dried granules. The granules were filled into #1 hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate capsules in an amount of 200 mg/capsule to prepare a capsule preparation.

【0040】

Example 9

<Capsules prepared from granules containing esculetin and other components of following formulation by coating the surface of the granules with a 4:6 mixture of ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose 2910 (TC-5R) at a granule/coating ratio of 90:10, then filling the granules into gelatin capsules>



Raw materials	Amount (wt%)
Esculetin	23.33%
Corn starch	30.40%
Sucrose starch sphere	44.30%
Hydroxypropylcellulose	0.98%
Magnesium stearate	1.00%

**[0041]**

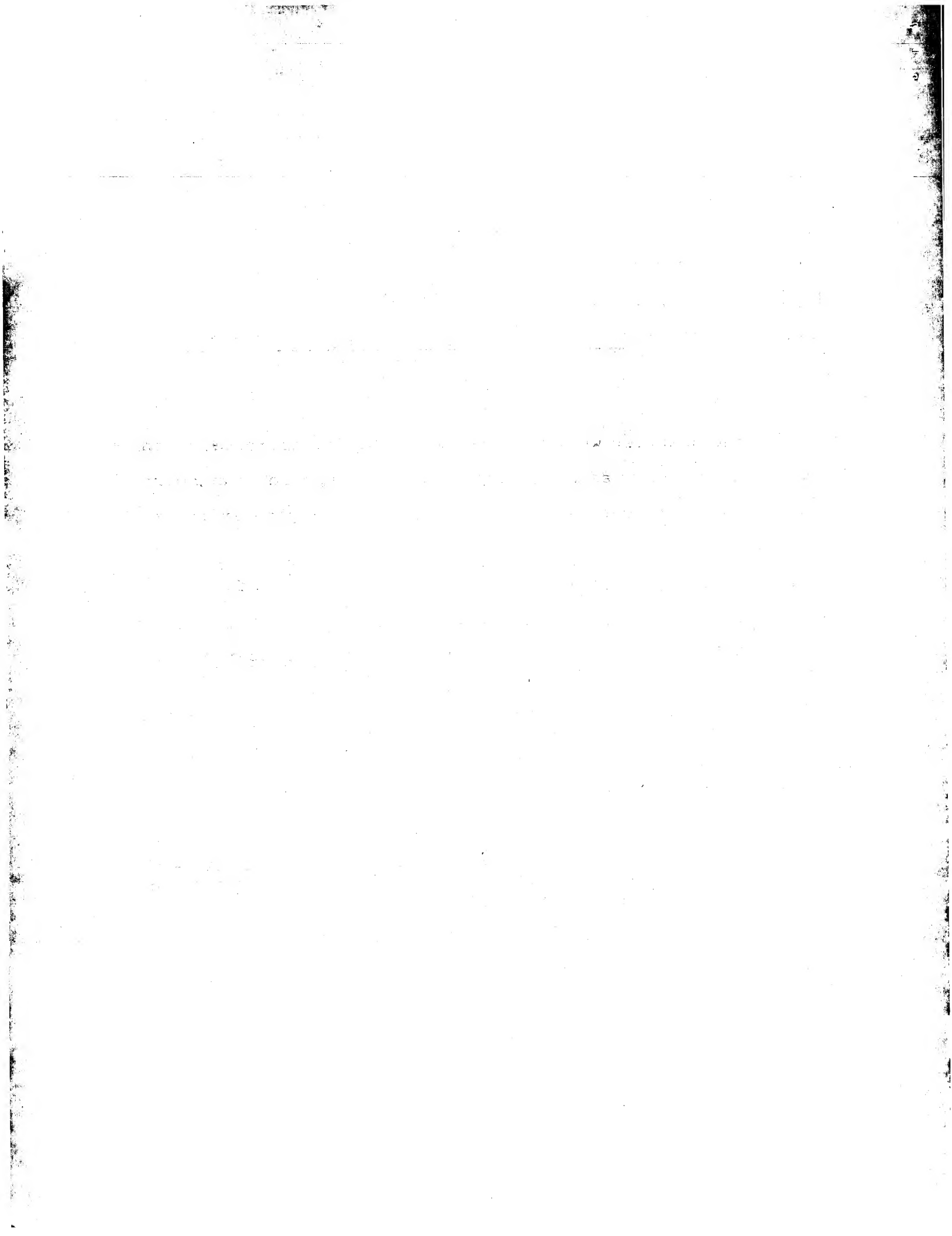
The granules were prepared by combining sucrose-starch spherical granules as cores with a mixture of esculetin and corn starch using an aqueous solution of hydroxypropylcellulose as a binder by a centrifugal granulator. The resulting granules were coated by spraying a solution of ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose 2910 (TC-5R) in a methylene chloride/acetone mixture with a suitable plasticizer added thereto.

**[0042]**

Example 10

<Enteric tablet preparation prepared by coating the tablets having the following formulation with hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate to a tablet/coating ratio of 90:10 by weight>

Raw materials	Amount
---------------	--------





Esculetin	150 mg
Low-substituted hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (TC-5E)	143 mg
Lactose	43 mg
Magnesium stearate	4 mg

【0043】

Tablets were prepared by a wet granule compression method and coated by spraying a solution of  
5 hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in a methylene chloride/acetone mixture with a suitable plasticizer added thereto on the surface of the tablets.

【0044】

Example 11

10 <Enteric tablet preparation prepared by coating the tablets having the following formulation with  
hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate to a tablet/coating ratio of 90:10 by weight>

Raw materials	Amount
Esculetin	150 mg
Low-substituted hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (TC-5S)	143 mg
Lactose	43 mg
Magnesium stearate	4 mg



【0045】

Hydroxypropylmethylcellulose (TC-5S) (a product of Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) has an indicated viscosity of 15 cSt, a substituted methoxy group content of 28.0 to 30.0%, and  
5 a hydroxypropoxyl group content of 7.0 to 12.0%.

Tablets were prepared by a wet granule compression method and coated by spraying a solution of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in a methylene chloride/acetone mixture with a suitable plasticizer added  
10 thereto on the surface of the tablets.

【0046】

Example 12

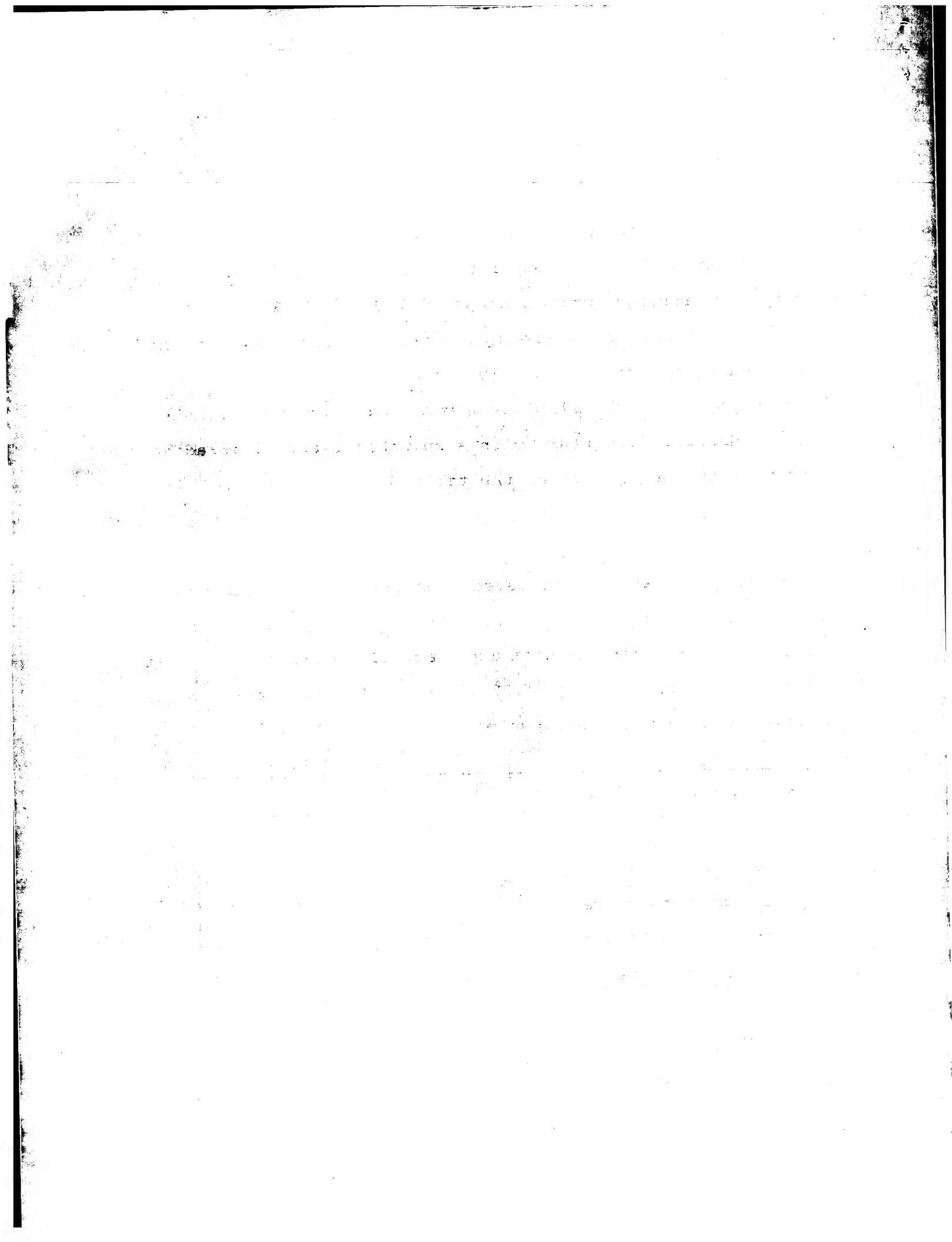
<Capsules preparation prepared from granules containing esculetin having the following formulation by coating the  
15 surface of the granules with a methacrylic acid copolymer S at a granule/coating ratio of 90:10 by weight, then filling the granules into gelatin capsules>

Raw materials	Amount (wt%)
Esculetin	23.33%
Corn starch	30.40%
Sucrose starch sphere	44.30%
Hydroxypropylcellulose	0.98%
Magnesium stearate	1.00%

20

【0047】

The granules were prepared by combining sucrose starch



spherical granules as cores with a mixture of esculetin and corn starch using an aqueous solution of hydroxypropylcellulose as a binder by a centrifugal granulator. The resulting granules were coated by spraying a solution of methacrylic acid copolymer S in a methylene chloride/acetone mixture with a suitable plasticizer added thereto on the granules.

5        [0048]

Control Example 1

      <Tablets containing hydroxypropylmethylcellulose  
10    having the following formulation>

Raw materials	Amount
Esculetin	50 mg
Low-substituted hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 2910*	286 mg
Magnesium stearate	4 mg

\* Metlose 60SH-50 was used as hydroxypropylmethylcellulose 2910

      [0049]

15        The tablets were prepared by mixing raw materials other than magnesium stearate, kneading the mixture with purified water in the amount of 75% by weight of the mixture, granulating the kneaded product by an extrusion method, adding magnesium stearate to the dried granules, and tableting the dry mixture.

20        [0050]

Control Example 2



<Fast release esculetin tablets prepared using the following formulation>

Raw materials	Amount
Esculetin	50 mg
Low-substituted hydroxypropylcellulose	30 mg
Hydroxypropylcellulose	30 mg
Lactose	286 mg
Magnesium stearate	4 mg

5       **【0051】**

The tablets were prepared by mixing raw materials other than magnesium stearate, kneading the mixture with purified water in the amount of 15% by weight of the mixture, granulating the kneaded product by an extrusion method, adding magnesium  
10    stearate to the dried granules, and tableting the dry mixture.

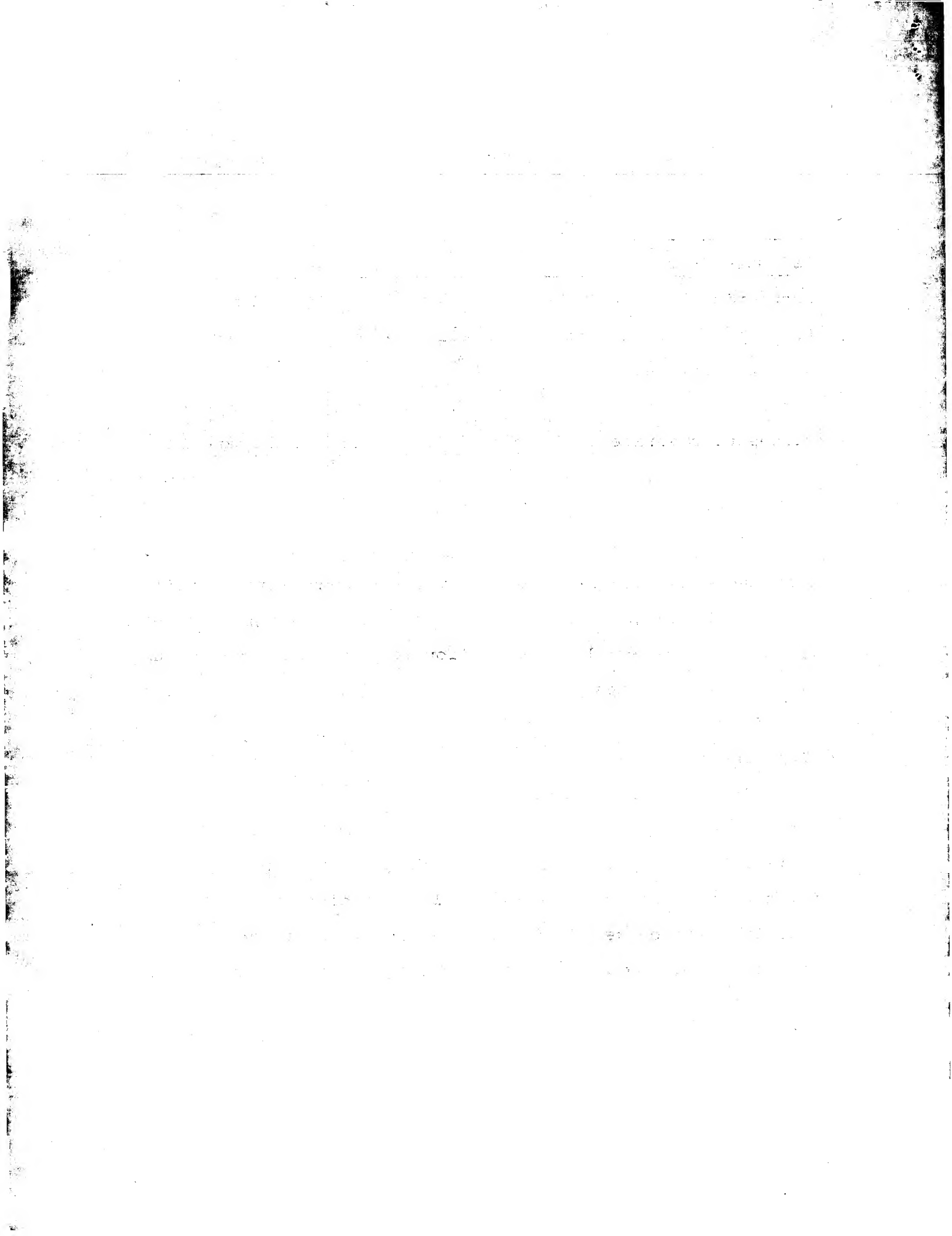
**【0052】**

Experimental Example 1

Dissolution tests performed under the following conditions using the preparations obtained in Examples 1-12 and  
15    Control Examples 1-2 confirmed that the period of time required for the preparations of Examples 1-12 to dissolve 80 % of esculetin was between 0.5 and 23 hours, whereas the corresponding time was 48 hours for the preparation of Control Example 1 and 0.25 hour for the preparation of Control Example

20    2.

**【0053】**





(Dissolution test conditions)

Test method: Paddle method (100 rpm)

Test solution Temperature : 37±1°C

Test solution amount: 900 mL

- 5 Purified water (pH 6.0), Liquid II of Japanese Pharmacopoeia (pH 6.8), or a buffer solution (pH 7.5) was used as a test solution.

【0054】

- <The period of time required for the preparations of Examples 1-12 and Control Examples 1-2 to elute 80% of esculetin>

	Test solution	Hour*
Example 1	Purified water	5
Example 2	Purified water	20
Example 3	Purified water	2
Example 4	Purified water	12
Example 5	Liquid II	0.5
Example 6	Liquid II	2
Example 7	Liquid II	4
Example 8	Liquid II	8
Example 9	Purified water	3
Example 10	Liquid II	2
Example 11	Liquid II	4
Example 12	pH7.5 Buffer solution	0.5
Control Example 1	Purified water	48
Control Example 2	Purified water	0.25



\* The period of time required for 80% of esculetin to be eluted  
[0055]

#### Experimental Example 2

The preparations obtained in Examples 1-12 and Control  
5 Examples 1-2 were orally administered to beagle dogs at a dose  
of 30 mg/kg of esculetin to measure the concentration of  
glucuronic acid conjugates of esculetin in plasma 0.5, 1, 2,  
4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours after the administration. It was  
confirmed that the concentration of 0.5  $\mu\text{mol/L}$  or more was  
10 maintained for 10 hours or more using the preparations of  
Examples 1-12, whereas that concentration was maintained for  
only 1.5 hours using the preparations of Control Examples 1-2.

[0056]

<Table>

15 The period of time for which the concentration of glucuronic  
acid conjugates of 0.5  $\mu\text{mol/L}$  or more was maintained after oral  
administration of the preparations of Examples 7-14 to beagle  
dogs

The period of time for which the concentration was maintained 0.5 $\mu\text{mol/L}$ or more (After administration)	Duration for which the concentration was maintained 0.5 $\mu\text{mol/L}$ or more
--	--

THE  
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION  
UNITED STATES DEPARTMENT OF JUSTICE  
WASHINGTON, D. C. 20535

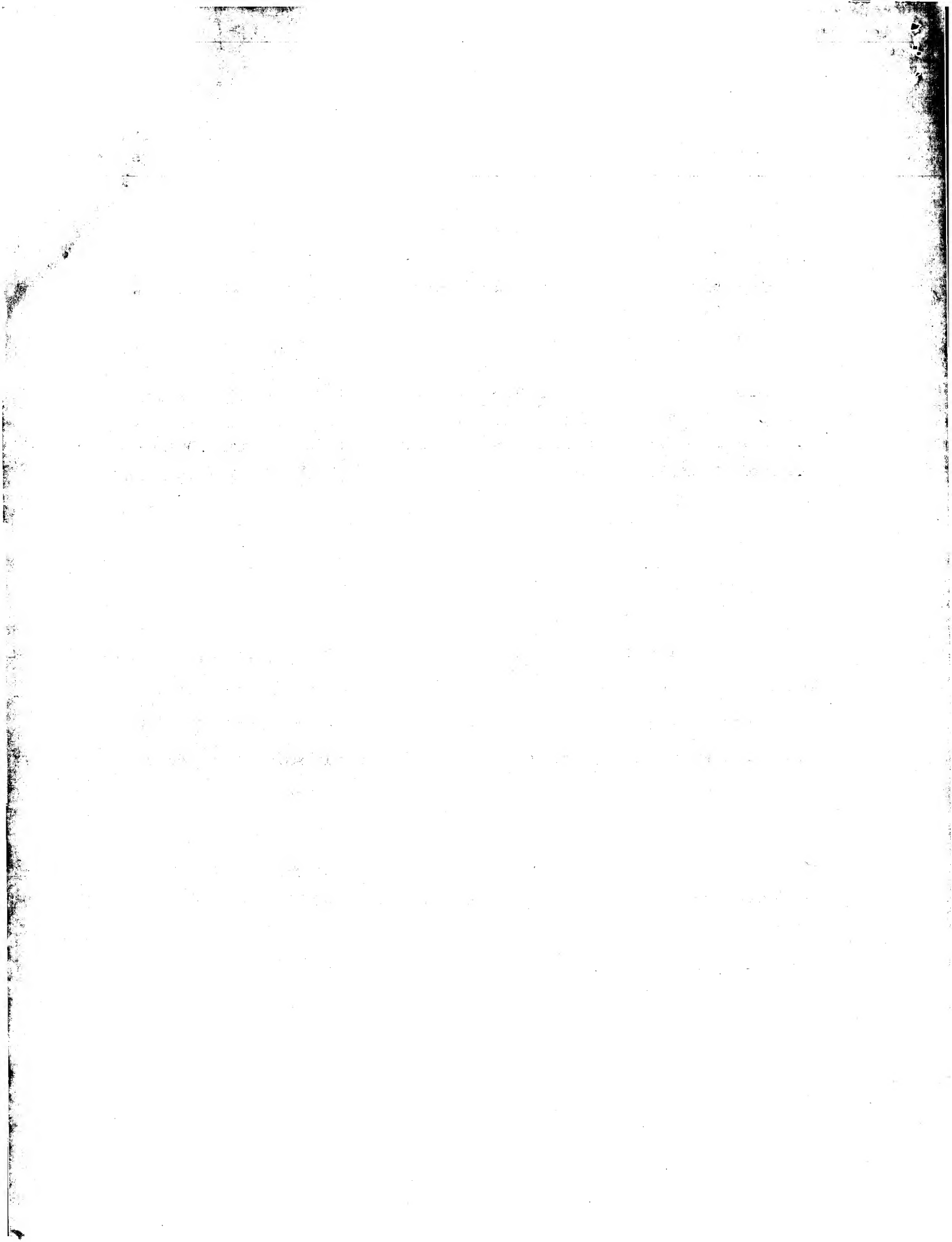
TO : DIRECTOR, FBI  
FROM : SAC, NEW YORK  
SUBJECT: [Illegible]

Example 1	After 0.5-12 hours	11.5 hours
Example 2	After 2-12 hours	10 hours
Example 3	After 0.5-24 hours	23.5 hours
Example 4	After 0.5-24 hours	23.5 hours
Example 5	After 0.5-12 hours	11.5 hours
Example 6	After 2-24 hours	22 hours
Example 7	After 2-24 hours	22 hours
Example 8	After 0.5-24 hours	23.5 hours
Example 9	After 0.5-24 hours	23.5 hours
Example 10	After 0.5-24 hours	23.5 hours
Example 11	After 0.5-24 hours	23.5 hours
Example 12	After 0.5-12 hours	11.5 hours
Control Example 1	After 0.5-2 hours	1.5 hours
Control Example 2	After 0.5-2 hours	1.5 hours

【0057】

Effect of the invention

According to the present invention, the preparation of  
5 the present invention comprising esculetin or its derivative  
and controlling the release thereof, is used by oral  
administration. As a result, the concentration of glucuronic  
acid conjugates in blood is maintained at 0.5  $\mu\text{mol/L}$  or more  
for a long period of time (10 hours or more) to exhibit a  
10 cartilage protection effect, thereby reducing a dose as well  
as decreasing frequency of administration to 1-2 times a day.



5      【Document name】 Abstract

    【Problem】 To provide controlled-release oral preparation containing esculetins.

    【Means to be solvedProblem】 The present invention relates to  
5 an oral preparation of esculetin with controlled release, which comprises esculetin and gel-forming polymer base.

hydroxypropylmethylcellulose is preferably as gel-forming polymer base. The preparation may be coated with an enteric polymer base such as hydroxypropylmethylcellulose acetate  
10 succinate to thereby enhance solubility in the intestines. When orally administered, the preparation can continuously release esculetin. Thus, the administration frequency and dose can be reduced and a therapeutic effect on arthropathy can be established.

15   【Chosen drawing】 None

Corresponds to US S.N. 09/806,636  
of Yamaguchi et al  
Filed: 5/23/01  
Hollander Law Firm, P. L. C.  
703-383-4800